

**Vergleichende Untersuchungen
des Fibrinolysesystems im Blutplasma
und in der Kantharidenblasenflüssigkeit**

von

Helga Rosenbauer

aus

Frankfurt/Main

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Vergleichende Untersuchungen des Fibrinolyseystems im Blutplasma und in der Kantharidenblasenflüssigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Helga Rosenbauer

aus
Frankfurt/Main

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Vergleichende Untersuchungen
des Fibrinolyse-Systems im Blutplasma
und in der Kammerblutgefäßwand

Verfasser: Dr. med. habil. Dr. A. Kröncke
Referent: Prof. Dr. S. Witte
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag d. mündl. Prüfung: 20.2.1969



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Prof. Dr. S. Witte
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag d. mündl. Prüfung: 20.2.1969

Herrn Prof.Dr.med. Siegfried Witte danke ich für die Überlassung des Themas, die Erstattung des Referates und für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Untersuchungen und der weiteren Bearbeitung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitender Teil	
I. Fibrinolyse	
Definition und Aufgabe der Fibrinolyse	1
Geschichtlicher Rückblick	1
Die heute bekannten Faktoren des fibrinolytischen Systems	3
Plasmin	3
Plasminogen	4
Aktivatoren	5
Blutaktivator	6
Lysekinaseaktivität	6
Gewebsaktivatoren	7
Fibrinolytische Faktoren in den Körperflüssigkeiten	9
Streptokinase	9
Inhibitoren der Fibrinolyse	12
Körperfremde Hemmstoffe der Fibrinolyse	14
Aktivierungsmöglichkeiten der Fibrinolyse	15
Medikamentös induzierte Fibrinolyse	19
Wie kann es im Organismus zur Auslösung einer spontanen Fibrinolyse kommen ?	21
Auftreten einer Spontanfibrinolyse bei verschiedenen Krankheitszuständen	24
Proteolytische Wirkung von Plasmin auf die Eiweißkörper des Blutes	25
II. Kapillarpermeabilität	
Aufbau der Kapillaren und des Kapillarbettes	26
Stoffaustausch durch die Kapillarwand	29
Hormonale Steuerung des Stoffaustausches durch die Kapillarwand	32
Hämodynamische Faktoren und semipermeable Membran	33
Vasomotion	36
Interstitium	37
Stoffaustausch innerhalb der Gewebe	37
Lymphsystem	38
Lymphe	39
Permeabilität und Entzündung	40
Kantharidenblasenflüssigkeit, Gewebsaft und Lymphe	41

B. Eigene Untersuchungen	
I. Material	43
II. Methodik	43
III. Ergebnisse und Tabellen	46
Übersicht der gefundenen Lysen bei allen durchgeführten Versuchen	
a) Standardplatten	52
b) erhitzte Fibrinplatten	53
Übersicht über die Mittelwerte aller gefundenen Lysen	54
Graphische Darstellung der Mittelwerte aller gefundenen Lysen	55
Tabellarische Übersicht der einzelnen fibrinolytischen Faktoren	
a) Plasmin	56
b) Plasminogen	58
c) Aktivator	60
d) Proaktivator	61
Zusammenfassender Vergleich der Proaktivatoraktivität in Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit	67
Graphische Darstellung der Proaktivatoraktivität im Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit	68
IV. Diskussion	70
C. Zusammenfassung	76
D. Literaturverzeichnis	77
Lebenslauf	

Definition und Aufgabe der Fibrinolyse.

Als Fibrinolyse bezeichnet man den Prozeß, der ein Fibringerinnsel im Blut in lösliche Produkte umwandelt.

Fibrinolyse ist demnach ein hinsichtlich des Substrats, nämlich Fibrin, definierter Vorgang, vorzugsweise *in vitro*, während Thrombolyse den mehr komplexen Prozeß intravasaler Auflösung von Blutgerinnseln umfaßt. Ein prinzipieller Unterschied besteht jedoch zwischen Fibrinolyse und Thrombolyse nicht (141, 144, 366).

Von SHERRY (390) wird darauf hingewiesen, daß eine Thrombolyse ohne eine im Blut nachweisbare Fibrinolyse ablaufen kann und eine Fibrinolyse nicht unbedingt eine Thrombolyse voraussetzt. Diese Tatsache erklärt sich aus den Vorgängen, die sich bei der Thrombusentstehung abspielen.

In biochemischer Sicht zeigt die seit 1959 zusammen mit der Gerinnselretraktion auch als " Nachgerinnung " oder 4.Phase der Gerinnung bezeichnete Fibrinolyse eine auffallende Parallelität zur eigentlichen Blutgerinnung. Beide Vorgänge weisen in ihrem Reaktionsmechanismus zahlreiche Analogien auf (90, 166, 295, 448).

Im gesunden Organismus scheinen Fibrinolyse und Gerinnung in einem subtilen Gleichgewicht zu stehen. Das ausgewogene Zusammenspiel beider Systeme gewährleistet die Liquidität des Blutes und die Integrität der Gefäße, eine Verschiebung kann zur Blutung oder Thrombose führen (26, 57, 90, 143, 154, 166, 366, 416).

Geschichtlicher Rückblick.

Der erste Hinweis auf die fibrinolytischen Eigenschaften des Blutes stammt von DENIS (86). Er beschrieb 1838 die Verflüssigung eines Gerinnsels, das 18 Stunden lang mit Serum im Reagenzglas inkubiert wurde und konnte als Spaltprodukte Proteosen und Peptone nachweisen.

Den Begriff " Fibrinolyse " als ein der Blutgerinnung entgegengesetztes System prägte DASTRE 1883 (84), als er im Blut von Hunden eine fibrinolytische Aktivität nachweisen konnte.

GREEN (140) wies nach, daß das verflüssigte Fibrin nach

Zusatz von Thrombin nicht mehr gerinnungsfähig war und sprach von " defibriniertem Blut " .

Der Nachweis des Fermentcharakters der Fibrinolyse wurde von HEDIN (167) und OPIE und BARKER (313) erbracht.

NOLF (303) war der erste, der einen Zusammenhang zwischen Gerinnung, Fibrinolyse, Hämostase und Wundheilung formulierte. Zusammen mit HOUARD (178) faßte er die Fibrinolyse als Fortsetzung der Blutgerinnung auf und vermutete, daß Thrombin sowohl gerinnungsaktive wie fibrinolytische Fähigkeiten hat.

HUEMANN (179) konnte das Thrombin von den fibrinolytischen Komponenten isolieren, woraus sich ergab, daß Gerinnung und Fibrinolyse zwei selbständige Prozesse sind, die unabhängig voneinander reguliert werden.

1933 zeigten TILLET und GARNER (428), daß beta-hämolysierende Streptokokken eine Substanz bilden, die Blutgerinnsel und Fibrin auflösen vermag. Sie nannten diese Substanz Streptokokken-Fibrinolysin.

Weitere Untersuchungen erwiesen jedoch, daß diese Substanz nicht selbst Fibrin auflösen vermag, sondern einen im Blut vorkommenden inaktiven Eiweißkörper in ein aktives proteolytisches Ferment umwandelt. Daher führte CHRISTENSEN (71) für diese Substanz die Bezeichnung Streptokinase anstelle von Fibrinolysin ein.

Einen umfassenden geschichtlichen Überblick über Fibrinolyse und Thrombolyse geben NAEGELI et al. (295).

Die heute bekannten Faktoren des fibrinolytischen Systems.

Plasmin = Fibrinolysin

Plasminogen = Profibrinolysin

Aktivatoren

- im Blut sogn. Blutaktivator
- in den Geweben sogn. Gewebsaktivator
oder Fibrinokinasen
- in den Körperflüssigkeiten

Proaktivator (nach neueren Untersuchungen zusammen mit
Plasminogen als " Proaktivator-Plasminogen-
Komplex " = PP bezeichnet)

Lysokinasen

Inhibitoren

- gegen Aktivatoren
- gegen Plasmin = Antiplasmin

Plasmin,

das fibrinolytische Ferment des Blutes, das in einer inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen, vorkommt (26, 27, 385, 388), ist eine sogn. Endopeptidase, d.h. sie spaltet hydrolytisch Peptidbindungen im Innern von Polypeptiden. Plasmin ist abgesehen von seiner besonderen Affinität zu Fibrin, wie die anderen Proteasen des Blutes (z.B. Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Thrombin) bindungs- jedoch keineswegs substratspezifisch (26, 30, 109, 141, 142, 144, 145, 249, 386, 405).

Auf der Fähigkeit des Plasmins, andere Proteine als Fibrin, z.B. Kasein, aber auch synthetische Ester von Aminosäuren (z.B. Tosylargininmethylester TAME, Benzoylargininmethylester BAME, Lysinmethylester LIME und Lysinethylester LEE)

aufzulösen, beruhen zahlreiche wichtige Nachweise der fibrinolytischen Aktivität (255, 307, 405). Plasmin, die aktivierte Form der inaktiven Vorstufe Plasminogen kommt normalerweise nicht im strömenden Blut vor (144, 450). Freies Plasmin wird, wenn es im Organismus zu einer Plasminogenaktivierung gekommen ist, in den Nieren von Antiplasmin getrennt mit dem Urin ausgeschieden (81). Plasmin ist im Gegensatz zu den anderen fibrinolytischen Faktoren bisher nur im strömenden Blut nachgewiesen worden, so daß das fibrinolytische System der Körperflüssigkeiten und Gewebe inkomplett ist, sie sind demnach nur die Orte der Produktion und Freisetzung von Aktivatoren (168, 385). THOMAS (427) nimmt an, daß das Plasmin keine im chemischen Sinne einheitliche Substanz ist, sondern in Abhängigkeit von der Art der Aktivierung in seinem Molekülaufbau variiert. Ähnliche Zusammenhänge hat SEEGERS beim Thrombin gefunden.

KLINKE (199) gelang 1953 die kristalline Isolierung des Plasmins. Es ist ein Euglobulin, enthalten in der Fraktion III/3 nach COHN, in dest. Wasser unlöslich, in physiologischer Kochsalzlösung löslich. Die für seine Wirkungsentfaltung optimale Wasserstoffionenkonzentration wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich zwischen 6,6 und 8,4 angegeben (154, 320, 329, 348, 365, 419).

Plasminogen

ist die im Blut enthaltene inaktive Vorstufe des Plasmins (26, 27, 141, 142, 374, 385, 388). Seine Umformung zum aktiven Enzym kann auf zwei Wegen geschehen, entweder direkt durch einen aus den Körpergeweben stammenden Aktivator oder durch einen bluteigenen Aktivator, der aus einer inaktiven Vorstufe entstehen kann (18, 286).

Später soll auf die Aktivierungsvorgänge näher eingegangen werden.

Der Nachweis des Plasminogens wurde durch CHRISTENSEN (72) erbracht. Die normale Plasminogenkonzentration im menschlichen Plasma wird mit 572 Christensen-Einheiten angegeben (73). Die Reinigung von Plasminogen und die Herstellung eines unter physiologischen Bedingungen gut löslichen Präparates ist ein bis heute nicht vollkommen gelöstes Problem.

KLINE (199) gelang die Darstellung durch Extraktion von Fraktion III nach COHN mit verdünnten Säuren. Durch Modifikation seines Verfahrens (205) konnte er eine in der Ultrazentrifuge einheitlich sedimentierende Substanz darstellen. Durch anschließende Chromatographie an Carboxymethyl-Zellulose ist eine noch höhere Anreicherung des Plasminogens zu erzielen (148). Besonders die Chromatographie an DEAE - Zellulose hat sich bewährt (11, 306). Jede Reinigung bzw. Anreicherung von Plasminogen führt zu einer Mitanreicherung von Proaktivator (307). Eine chemische Trennung beider Faktoren ist auch bei Verwendung der unterschiedlichsten Fraktionierungsmethoden bis heute noch nicht gelungen (168). Dieser Befund veranlaßt zur Diskussion, ob Proaktivator und Plasminogen nicht auf einem Molekül an verschiedenen Sequenzen lokalisiert sind (292). KLINE (202) und SHERRY (383) sind der Meinung, daß das Plasminogen einen Molekülbezirk enthält, der es befähigt, sich mit Streptokinase zu binden, wobei eine Aktivierung zu Plasmin erfolgt.

Da bisher experimentell noch nicht geklärt ist, ob Proaktivator und Plasminogen zwei gesonderte substantielle Faktoren sind und Proaktivator und Plasminogen immer nebeneinander vorkommen, hochgereinigte Präparate in der Ultrazentrifuge als eine Komponente sedimentieren, sich auch elektrophoretisch nicht auftrennen lassen und das Plasminogenmolekül die biologischen Eigenschaften sowohl eines Proaktivators als auch eines Proenzym zeigt, hat HEIMBURGER (168) für dieses System die Bezeichnung Proaktivator-Plasminogen (PP) vorgeschlagen. Das PP-System verhält sich wie ein Euglobulin, sein isoelektrischer Punkt liegt zwischen p_H 5,5 und 6,0. Das Molekulargewicht für PP wurde von KLINE und SHERRY (384) mit 143 000 bestimmt, für ein chromatographisch höher gereinigtes Produkt ermittelte DAVIES 83 000 (85).

Die natürliche Aktivierung des Plasminogens erfolgt durch Aktivatoren, die im Blutplasma (287), den Körperflüssigkeiten (34, 35) und in den Körpergeweben (33, 232) nachgewiesen worden sind.

Der Blutaktivator ist nicht präformiert im Blut vorhanden, sondern er wird nach der Anschauung von MÜLLERTZ (285, 289), ASTRUP (27) und BIDWELL (52) aus einer inaktiven Vorstufe, dem sog. Proaktivator durch Einwirkung einer Gruppe von Substanzen, die man als Lysokinasen bezeichnet, gebildet. LEWIS und FERGUSON (233) gelang der Nachweis eines Serumfaktors, der Plasminogen zum aktiven Plasmin umwandeln kann. Von SHERRY (383) wird jedoch seine Identität mit den Aktivatoren von LEWIS und MÜLLERTZ bezweifelt.

Der Blutaktivator ist im Gegensatz zum Gewebsaktivator gut wasserlöslich und ziemlich labil (26). Einen Aktivator vom Typ des labilen Blutaktivators findet man in verschiedenen Körperflüssigkeiten z.B. Amnionflüssigkeit, Spermaflüssigkeit, menschlicher Milch (27, 35).

Die Vorstufe des Blutaktivators, der sog. Proaktivator wurde von HOLEMANS (175) reichlich in Thrombozyten gefunden. Er nahm an, daß es sich hierbei um eine aus dem Plasma adsorbierte Proaktivatoraktivität handelt.

Strittig ist aber noch immer, ob ein Proaktivator als besonderes Protein existiert, da wie schon erwähnt, jede Reinigung bzw. Ankonzentrierung von Plasminogen zu einer Mitanreicherung von Proaktivator führt (307), und eine chemische Trennung beider Faktoren bis heute nicht gelungen ist.

Lysokinaseaktivität zeigen verschiedene Bakterientoxine, z.B. Streptokinase und eine wässrige Phase, die von ASTRUP (20, 21) aus Geweben extrahiert werden konnte. Diese sog. Gewebslysekinase, nicht zu verwechseln mit dem Gewebsaktivator nach ASTRUP und PERMIN (30), ist kein kompletter Aktivator, sondern kann lediglich den Proaktivator zum vollwirksamen Aktivator komplettieren (21).

Nach GROSS (141) sollen Leukozyten Lysokinaseaktivität besitzen.

KWAAN (213) fand in der menschlichen Ascitesflüssigkeit eine Lysokinase, die Proaktivator in Aktivator umwandelt, der dann in einer Sekundärreaktion das Plasminogen aktiviert. Charakteristisch für diese Kinasen ist, daß sie ein Gerinn-

sel aus Humanfibrinogen (reich an Proaktivator und Plasminogen) verflüssigen, aber nicht das aus Rinderfibrinogen (Proaktivatorarm).

Ähnlich wie die körpereigene Lysokinase wirkt die Streptokinase, auch sie aktiviert Plasminogen über den Proaktivator (294).

Die Gewebsaktivatoren oder Fibrinokinasen.

1947 konnten ASTRUP und PERMIN (30) erstmals in tierischen Geweben einen Plasminogenaktivator nachweisen. Später gelang es FERGUSON (121), LEWIS (232), v. KAULLA (195), TAGNON und PETERSEN (420) und MACFARLANE (249) aus Schweineherzen, zahlreichen anderen Organen, wie Lunge, Placenta, Herz, Niere, Erythrozytenstroma, Kalbsembryonen, Rattensarkom, spontanen Mammatumoren bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen ebenfalls einen Faktor zu isolieren, der das inaktive Plasminogen zum aktiven Plasmin aktivieren kann. Der Gewebsaktivator, der direkt das Plasminogen zu aktivieren vermag, ist besonders bei saurer Reaktion eine verhältnismäßig stabile Substanz (27, 37, 91, 93, 320), instabil im alkalischen Milieu, nicht wasserlöslich und gegen Chloroform, Toluol, Xylol, Aceton und Alkohol resistent (241, 321). Der Gewebsaktivator ist hauptsächlich an die festen Gewebsproteine gebunden und kann durch K-Rhodanid in wässrige Lösung gebracht werden (26).

Durch Entwicklung der Fibrinplattenmethode konnten ASTRUP und seine Mitarbeiter zeigen, daß die fibrinolytische Aktivität der Gewebe tatsächlich durch einen Plasminogenaktivator und nicht durch eine Protease verursacht wird. Prüften sie wässrige Extrakte z.B. aus Menschenlunge oder Schweinehirn auf hitzedenaturiertem Fibrinsubstrat, so waren diese Lösungen inaktiv, da das Plasminogen durch das Erhitzen zerstört wurde. Wurde nun den Lösungen Plasminogen hinzugefügt, so stieg die Aktivität mit der Plasminogenkonzentration (20, 21, 30).

ALBRECHTSEN (4, 5, 6) kam auf Grund seiner Untersuchungen zu der Annahme, daß es sich bei der fibrinolytischen Aktivität der Gewebe um einen labilen Aktivator, der dem bluteigenen Plasminogenaktivator entspricht und um einen stabilen,

nur im Gewebe vorkommenden Aktivator, der an die Zytoplasmamikrosomen gebunden ist, handelt.

TODD (430, 431, 432) entwickelte durch Modifikation der Fibrinplattenmethode von ASTRUP und MÜLLERTZ (29) eine histologische Technik zur Lokalisation des Plasminogenaktivators in Gewebeschnitten.

Durch quantitative Bestimmung der Gewebeaktivatoren wurden von ASTRUP und seinen Mitarbeitern die Organe nach ihrem Gehalt eingeteilt (24, 28).

Reich an Plasminogenaktivator sind

1. die Prostata (5). Sie unterscheidet sich von den anderen Organen durch ihren Gehalt an zwei verschiedenen Plasminogenaktivatoren, sie enthält neben dem stabilen Gewebsaktivator noch einen Aktivator vom Typ des labilen Blutaktivators (21, 334).
2. Lungengewebe (5, 30, 232, 320, 321).
3. Endometrium und Myometrium des Uterus (4, 24), wobei der Fibrinokinasegehalt der Uterusschleimhaut zyklusabhängigen und hormonbedingten Veränderungen unterworfen ist (4), er nimmt während der Sekretionsphase zu und vermindert sich nach dem 40. Lebensjahr.
4. Lymphatisches Gewebe (5).

Untersuchungen über den Gehalt der Intima von Arterien und Venen an Fibrinokinasen wurden von KAPPERT (189) ausgeführt.

Hohe Gewebsaktivatormengen wies ASTRUP (25, 26) auch in der Nebenniere, Schilddrüse und Hirnhäuten nach, während in Herz, Gehirn, Milz, Leber und Arterienintima nur geringe Mengen Gewebsaktivator gefunden werden (6, 25, 278).

GROSS (141) spricht von der Gesamtheit der in fast allen Gewebszellen vorhandenen Aktivatoren als von dem " extrinsic system ", durch dessen räumliche Trennung vom Blut und geringe Wasserlöslichkeit eine zu schnelle und zu allgemeine Wirkung verhindert wird.

ASTRUP (20, 21) sieht die physiologische Bedeutung der Gewebsaktivatoren in der Aufrechterhaltung des normalen hämostatischen Mechanismus der Gewebe, in dem es für die Wiederauflösung der für hämostatische Zwecke lokal gebildeten Fibrinokagula im beschädigten Gewebe sorgt.

Fibrinolytische Faktoren in den Körperflüssigkeiten.

Große Mengen eines Plasminogenaktivators wurden im menschlichen Urin gefunden (27, 34, 36, 191, 196, 250, 447), welcher daraus teilweise gereinigt und als Trockenprodukt hergestellt werden kann (198, 325, 326). Unter normalen Bedingungen sind nur äußerst geringe Mengen eines Inhibitors anwesend, die jedoch unter pathologischen Umständen ansteigen können (36, 116).

Die Urokinase ist ihrer Wirkung nach eine Fibrinokinase, d.h. sie greift direkt am Plasminogen an. Ihrer chemischen Natur nach ist sie ein Ester- und Kaseinspaltendes Ferment (388), so daß ihre aktivierende Wirkung durch eine Esterasewirkung denkbar wäre.

Menschenmilch enthält einen unterschiedlichen Gehalt an Plasminogenaktivator, wenig Plasminogen, geringe Inhibitormengen, jedoch einen hohen Gehalt an einer Vorstufe des labilen Aktivators vom Proaktivatortyp des Blutes (35).

Ein ähnliches Doppelaktivatorsystem zeigen menschliche Tränenflüssigkeit (415) und Speichel (7, 138).

Spermaflüssigkeit enthält Plasminogenaktivator, Proaktivator und Inhibitoren (195, 244, 287, 334).

Amnionflüssigkeit ist sehr reich an Proaktivator und Hemmstoffen (9, 10, 294).

Menstruationsblut enthält Proaktivator, geringe Mengen Plasminogen sowie Plasminogenaktivator, der während der Menstruation aus dem Endometrium freigesetzt wird. Es fehlt das Fibrinogen, die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V, VII und VIII sind durch die Wirkung des aktivierten fibrinolytischen Fermentes stark vermindert (181, 242, 399).

Nach Darstellung der Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch körpereigene Aktivatoren muß auf die derzeit wirksamste körperfremde, die Fibrinolyse aktivierende Substanz, die Streptokinase näher eingegangen werden (429). Die geschichtliche Entwicklung wurde an früherer Stelle bereits erwähnt.

Die Streptokinase ist ein Stoffwechselprodukt der beta-hämolysierenden Streptokokken der Lancefield Gruppe C (247). Die Wirksamkeit wird in Christensen-Einheiten ausgedrückt.

Eine Christensen-Einheit ist die Menge hochgereinigter Streptokinase, die ein Fibringerinnsel von konstantem Gehalt an Proaktivator-Plasminogen innerhalb einer definierten Zeit zu lösen vermag (416). Nach den Untersuchungen von SCHWICK (374) ist eine chemisch-physikalische Charakterisierung der Streptokinase möglich. Es handelt sich um ein Protein, das eine elektrophoretische Beweglichkeit wie das beta-Globulin des menschlichen Serums hat und in der Ultrazentrifuge einheitlich sedimentiert. Das Molekulargewicht beträgt etwa 40 000.

Die Aminosäureanalyse nach STEIN und MOORE ergibt für Streptokinase ein für Bakterienproteine charakteristisches Fehlen von Cystein, einer Aminosäure, die wir sonst in Serumproteinen stets antreffen.

Streptokinase selbst besitzt keine proteolytische Aktivität (137), aber sie kann sowohl in vivo als auch in vitro einen fibrinauflösenden Prozeß im Blut von Menschen und einigen Säugetieren einleiten.

MÜLLERTZ (284, 287, 294) gelang es durch seine Beobachtungen vor etwa 10 Jahren, die bis dahin von ASTRUP und PERMIN (31), LEWIS, FERGUSON und JACKSON (232, 235) und PERMIN (320) gültige Vorstellung, daß Streptokinase Plasminogen aktivieren kann, zu widerlegen und festzustellen, daß Streptokinase nicht am Plasminogen direkt angreift sondern an der Vorstufe eines im Blut vorhandenen Aktivators, des sog. Proaktivators.

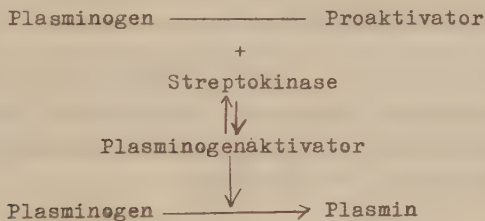
MÜLLERTZ und LASSEN (294) fanden, daß der Zusatz von Streptokinase zu Rinderplasma keine Aktivierung von Plasmin bewirkt. Versetzte man dagegen das Rinderplasma mit einer kleinen Menge Humanplasma, so war nach erneutem Streptokinasezusatz eine kräftige Aktivierung der Fibrinolyse im Rinderplasma möglich.

Dieser Befund konnte auch von SCHWICK (374) mit der Fibrinagarelektrophorese bestätigt werden. Das fibrinolytische Potential des Rinderserums läßt sich durch Streptokinase erst dann aktivieren, wenn sie zusammen mit einer anderen aktivierenden Substanz zugegeben wird. Ähnliche Verhältnisse zeigt das fibrinolytische System des Pferdeserums, während das Meerschweinchen Serum bereits eine deutliche Spontanfibrinolyse zeigt.

In der Folgezeit wurde im wesentlichen aus diesem Experiment abgeleitet, daß die Streptokinase das Plasminogen über einen sogn.Proaktivator in Plasmin überführt. Es wurde angenommen, daß Rinderplasma diesen Proaktivator nicht enthält, wohl aber Plasminogen, und daß der Zusatz von Humanplasma bzw. von Proaktivator aus Humanplasma zusammen mit Streptokinase das Rinderplasminogen in Plasmin zu überführen vermag.

Die Streptokinase ist also ihrer Wirkung nach in die Gruppe der Lysokinasen einzureihen.

Der Wirkungsmechanismus der Streptokinase kann durch folgendes Diagramm anschaulich gemacht werden (12, 202, 289, 291, 387, 434).



Experimentell bestätigt werden konnte dieser angenommene Wirkungsmechanismus bis heute jedoch noch nicht, da es noch nicht gelungen ist, Proaktivatorfreies Plasminogen oder Plasminogenfreien Proaktivator aus menschlichem Serum zu isolieren (148, 168, 304, 394, 395).

Es wurden immer Proteine enthalten, die sowohl die eine als auch die andere Aktivität aufweisen.

Aus diesem Grunde wurde von MÜLLERTZ (293) angenommen, daß es sich beim Plasminogen um ein Einkomponentensystem handelt, d.h. er nimmt an, daß das Plasminogen einen Molekülbezirk enthält, der es befähigt, sich mit Streptokinase zu binden, wobei eine Aktivierung zu Plasmin erfolgt.

Diese Meinung teilen auch KLINE (202) und SHERRY (383), wobei sie die Nichtaktivierung von Rinderplasma durch Streptokinase einfach dadurch erklären, daß es sich beim Rinderplasminogen um ein vom Humanplasminogen abweichendes Molekül handelt. Das stimmt zumindest in Bezug auf das Molekular-

gewicht, das für Humanplasminogen mit 110 000 - 120 000 und für Rinderplasminogen mit 84 000 angegeben wird (374). Interessant sind hierzu die Forschungsergebnisse von HEIM-BURGER (168), der glaubt, daß der chemische Angriff der Streptokinase bei der Aktivierung an den Lysingruppen erfolgt. Maskiert oder blockiert man nämlich die epsilon-Aminogruppen des Lysins im Protein, so erfolgt keine Aktivierung der Fibrinolyse durch Streptokinase.

Die Verabreichung von Streptokinase führt zur Bildung eines Hemmstoffes, der sogn.Antistreptokinase (16, 73).

Normales Plasma enthält 40 - 160 Christensen-Einheiten Antistreptokinase, die in der Fraktion II/III nach COHN enthalten ist (73).

Inhibitoren der Fibrinolyse.

Das natürliche Gegengewicht zum fibrinolytischen System bilden die verschiedenen Inhibitoren, die sich im Blut, den Geweben und verschiedenen Körperflüssigkeiten nachweisen lassen (142, 259, 290, 331, 385, 388).

Es gibt Inhibitoren gegen Aktivatoren, Lysokinasen und gegen Plasmin, die sogn.Antiplasmine.

UNGAR und MIST (437) glaubten eine Antifibrinokinase nachweisen zu können.

Diese Gliederung hat jedoch noch hypothetischen Charakter, da die chemische Isolierung aller an den fibrinolytischen Vorgängen beteiligten Faktoren noch nicht gelungen ist.

Nach NORMAN (305, 307) und SHERRY (390, 391, 392) übersteigt die gesamte Antiplasminaktivität im Serum die des aktivierbaren Plasmins um ein Vielfaches. Nach GUEST, DALY, WARE und SEEGER (146) beträgt die Antiplasminkonzentration im normalen menschlichen Blut 79 E/ml. FLETCHER (127) hat errechnet, daß einer Antiplasminkonzentration von 5,1 Kaseineinheiten/ml Plasma eine Plasminkonzentration von 3,5 Kaseineinheiten/ml Plasma gegenübersteht.

Bis heute lassen sich zwei Plasmininhibitoren aus dem menschlichen Plasma rein darstellen und näher charakterisieren (370, 371, 414). Es handelt sich um ein alpha-1-Globulin

mit einem Molekulargewicht von 54 000, das bevorzugt Trypsin, aber auch Plasmin bindet, und um ein sehr hochmolekulares alpha-2-Globulin, das bevorzugt Plasmin bindet. Die beiden Proteine kommen in Konzentrationen von 200 - 300 mg% im menschlichen Serum vor. Von DEUTSCH und MARSCHNER (97) wurde im Serum die Aktivität von zwei Plasmininhibitoren geprüft, von denen sich einer als Sofort-Inhibitor und der andere als Progressiv-Inhibitor erwies. Der schnell wirkende Inhibitor ist nach den Untersuchungen von SCHULTZE identisch mit dem alpha-2-Makroglobulin und der progressive Inhibitor mit dem alpha-1-Globulin.

Ähnlich wie Plasmin haben auch die natürlichen Inhibitoren eine relativ geringe Wirkungsspezifität (141, 142). Der alpha-1-Inhibitor bildet mit Trypsin und Plasmin irreversibile, nicht mehr dissoziierbare Komplexe, während die Verbindung der beiden Enzyme mit dem alpha-2-Makroglobulin dissoziabel ist (307).

SCHULTZE (371) konnte weiter feststellen, daß der alpha-2-Inhibitor auch Thrombin bindet, so daß er einen Verknüpfungspunkt zwischen Gerinnung und Fibrinolyse darstellen könnte.

Durch die von HEIMBURGER (170, 171, 172) entwickelte Technik der Fibrinagarelektrophorese lassen sich die Serum-inhibitoren gut darstellen. Diese Technik basiert auf der Fibrinplatte von ASTRUP und MÜLLERTZ (29) in die, die zu untersuchenden Substanzen eingebracht werden und an die bei der Fibrinagarelektrophorese ein elektrisches Feld angelegt wird. Zum Nachweis der Inhibitoren läßt man die Enzyme gegen die aufgetrennten Inhibitoren diffundieren. Das im Agar enthaltene opaleszende Fibrin wird abgebaut bis auf die Areale, die Inhibitoren enthalten.

Eine andere, sehr empfindliche Methode zum Nachweis der Inhibitoren ist der Kaseintest (307, 405), da Plasmin, wenn man Kasein als Substrat verwendet, vermutlich die Inhibitoren " bevorzugt " aufgrund seiner geringeren Affinität zum Kasein.

In den Thrombozyten wurde als plättcheneigener Faktor ein schnell wirkendes Plättchenantiplasmin nachgewiesen, wobei eine lineare Beziehung zur Thrombozytenzahl besteht. Patienten mit Thrombozytose weisen einen hohen Grad an anti-

fibrinolytischer Aktivität auf, während man bei schwerer Thrombozytopenie eine verstärkte fibrinolytische Reaktion findet (54, 98, 175, 186, 256, 388, 411).

COHN (79) hat beobachtet, daß auch Lysin und Arginin, die bei der fibrinolytischen Spaltung von Fibrin entstehen, hemmend auf die Aktivierung wirken.

Von BAYERLE (44) ist an Erythrozyten, die das Fibrinmaschenwerk des Gerinnsels erfüllen, eine hemmende Wirkung auf die Fibrinolyse festgestellt worden.

Nach der Meinung von CHRISTENSEN und MACLEOD (74) und RATNOFF (328, 329, 330) wirkt Serumalbumin hemmend auf die Fibrinolyse.

Körperfremde Hemmstoffe der Fibrinolyse.

Die Antistreptokinase, die durch die Zufuhr von Streptokinase im Blut gebildet wird, wie ANDERSEN, KUNKEL und MCCARTY (16) und CHRISTENSEN (73) nachweisen konnten, ist spezifisch gegen Streptokinase gerichtet und vermag deren Wirkung zu blockieren.

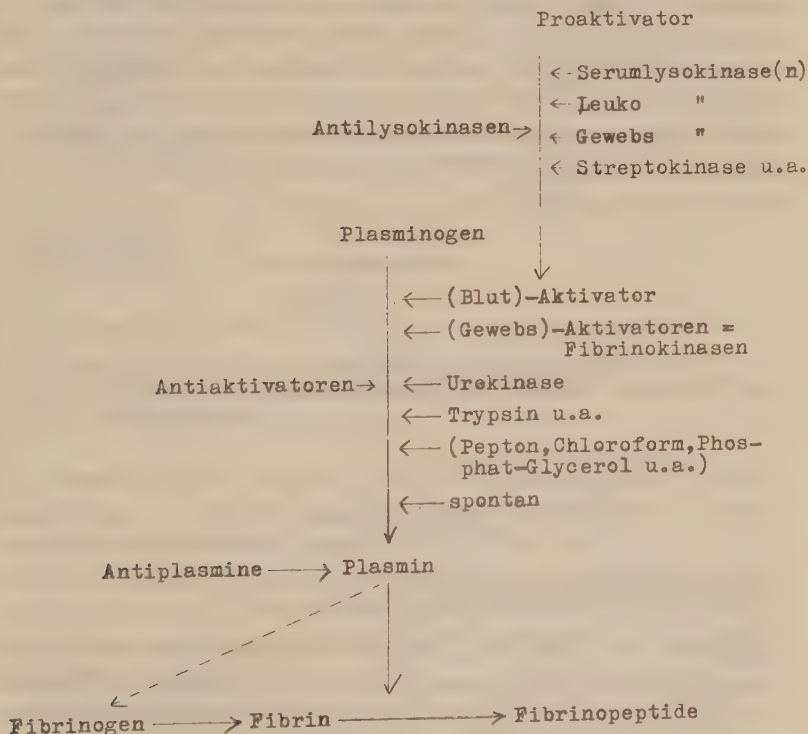
Die epsilon-Aminocaprinsäure wirkt hemmend auf die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin und besitzt in hohen Dosen eine Antiplasminwirkung. Diese synthetische Aminosäure hat eine ähnliche Struktur wie das Lysin, nur fehlt ihr die alpha-Aminogruppe des natürlichen Lysins. Da die Aktivatoren das Plasminogen wahrscheinlich durch Spaltung der Lysinbindungen im Plasminogenmolekül aktivieren, wirken Lysin und epsilon-Aminocaprinsäure als kompetitive Hemmer gegen diese Aktivierung, wie man mit Versuchen durch Maskierung oder Blockierung der epsilon-Aminogruppe des Lysins im Protein zeigen konnte (1, 13, 14, 20, 47, 59, 128, 168, 392, 397, 405).

Der von WERLE (445) aus der Ohrspeicheldrüse des Rindes isolierte Kallikreininhibitor (TRASYLOL^R) blockiert die Wirkung des Plasmins auf Fibrin, die Aktivierung des Plasminogens und die des Proaktivators und hemmt die proteolytische Wirkung des Plasmins auf die Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Faktor V, VIII und Prothrombin (57, 412).

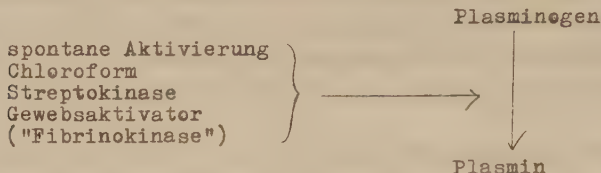
Von LOHMANN, MARKWARDT und LANDMANN (240) wurden inzwischen weitere, noch wirksamere Inhibitoren der Fibrinolyse-aktivierung gefunden. Sie glauben, daß für die Wirkung dieser Verbindungen die Carboxyl- und die Aminogruppe und sehr entscheidend der Abstand der beiden Gruppen zueinander ist.

Nachdem die einzelnen Faktoren der Fibrinolyse beschrieben wurden, soll im Zusammenhang auf die Aktivierungsmöglichkeiten der Fibrinolyse eingegangen werden.

Das folgende Schema zeigt die an der Fibrinolyse beteiligten Faktoren und ihre Wirkungsweise (nach GROSS 141, 142).

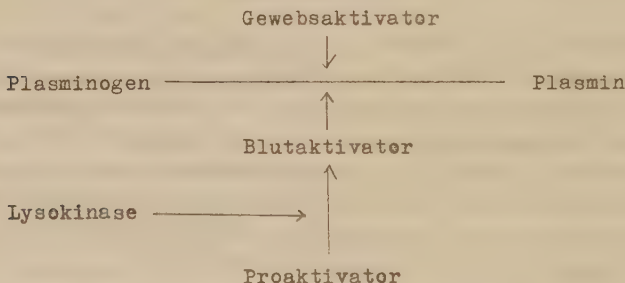


Bis 1947 galt das von MACFARLANE und BIGGS (249) erarbeitete Aktivierungsschema :



Die Entdeckung weiterer, den fibrinolytischen Vorgang beeinflussender Faktoren ließ bald den Aktivierungsmechanismus wesentlich komplizierter erscheinen.

1954 hat ASTRUP (19, 20, 21, 26, 27) erkannt, daß der Organismus auf zwei Wegen fibrinolytische Aktivität hervorbringen kann, nämlich entweder durch direkte Aktivierung des Plasminogens durch die aus den Körpergeweben stammenden kompletten Aktivatoren (= Fibrinokinasen) oder durch das inaktive Proaktivator-Aktivatorsystem des Blutes, zu dessen Wirksamwerden jedoch Stoffe mit sogn. Lysokinaseaktivität notwendig sind.

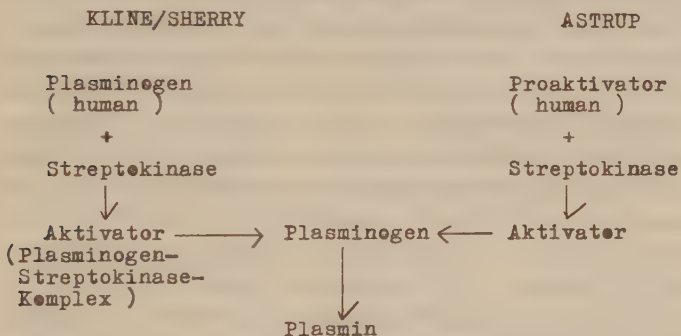


Aktivierungsschema nach ASTRUP 1958 (27).

MÜLLERTZ (287, 288, 289, 290, 294) konnte durch seine Untersuchungen die Wirkungsweise der Streptokinase und die Bildung und Wirkung des durch Streptokinase aktivierten Blutaktivators klären.

Daraus entwickelte sich die von ASTRUP (19, 20, 22, 23), GROSS (145), JÜRGENS (187) u.a. (109, 269, 322) vertretene Auffassung, daß die Wirksamkeit der Streptokinase in

der Umwandlung des Proaktivators zum Aktivator liegt, der nun seinerseits die Bildung von Plasmin aus Plasminogen bewirkt. Die Streptokinase wurde damit in eine Gruppe von Substanzen eingereiht, die man als " Lysokinasen " bezeichnet. Im Gegensatz zu dieser Vorstellung steht die Auffassung von KLINE (202, 203, 204) und SHERRY (388, 389, 390, 392), die annehmen, daß der Proaktivator keine selbständige Substanz sei, sondern daß Streptokinase mit Plasminogen einen Komplex bildet, der Aktivatorwirkung aufweist und die Überführung von Plasminogen in Plasmin bewirkt.



Streptokinaseaktivierungsmechanismus nach BELLER (46), unterschiedliche Auffassung von KLINE/SHERRY einerseits und ASTRUP andererseits.

Die Umwandlung von Proaktivator - Plasminogen in Aktivator und Plasmin soll über die Abspaltung von Peptiden zu einer Molekülverkleinerung führen (342). Eine saubere Analyse des Aktivierungsablaufs liegt jedoch noch nicht vor, weil noch kein PP mit der erforderlichen Reinheit zur Verfügung steht. Daran scheiterte bisher auch eine exakte Endgruppenbestimmung (396).

Die Aktivierung des Proaktivator - Plasminogen - Systems mit Streptokinase führt über eine Komplexbildung zwischen Streptokinase und Proaktivator - Plasminogen. Dieser Komplex entspricht dem Aktivator. Ein solches Aktivatormolekül kann weitere , noch nicht mit Streptokinase besetzte PP -

moleküle in Plasmin umzuwandeln.

Nach den Untersuchungen von DE RENZO (341) reagiert jeweils 1 Mol Streptokinase mit 1 Mol Proaktivator - Plasminogen, denn eine äquimolare Lösung sedimentiert einheitlich ($S = 5,2$) und schneller als PP ($S = 3,7$) und Streptokinase ($S = 3,2$) allein.

HEIMBURGER (169) konnte zeigen, daß durch Chromatographie an DEAE-Zellulose PP wieder von der Streptokinase abgetrennt werden kann. Das Eluat zeigt keine Plasminaktivität mehr, gibt man erneut Streptokinase hinzu so erhält man dieselbe spezifische Aktivität wie vor der Trennung.

KLINE (200) hat eine Methode erarbeitet, die es erlaubt zwischen Aktivator - und Plasminaktivität zu differenzieren. Er fand, daß nicht nur das Plasmin, sondern auch der Aktivator Esteraseaktivität besitzt, beide Wirkstoffe hydrolysieren synthetischen Lysin-Methylester. Da aber die Esteraseaktivität des Plasmins im Gegensatz zu der des Aktivators von Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor gehemmt wird, kann man beide Faktoren nebeneinander bestimmen. Die Aktivatoraktivität wird auch in Systemen, die Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor im Überschuß enthalten, nicht beeinflusst. Interessant ist, daß die mit Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor abgesättigte Aktivator-Plasminogen-Lösung keine fibrinolytische Aktivität mehr besitzt. Daraus schließt KLINE, daß der Aktivator eine Lysin-methylester-Esterase ist, aber kein fibrinolytisches Ferment.

Mit dieser Methode konnte KLINE (200, 201) außerdem zeigen, daß geringe Streptokinasekonzentrationen, etwa in der Größenordnung von 100 E/mg hochgereinigtem PP zur Bildung von wenig Aktivator, aber sehr viel Plasmin führen, während bei hohen Streptokinasekonzentrationen (5 000 - 25 000 E/mg) die Aktivatorbildung überwiegt. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Umwandlungsrate von PP in Aktivator oder Plasmin eine Funktion der Streptokinase-Konzentration ist oder anders ausgedrückt, es kann ein PP - molekül in - Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokinasemenge - entweder in Aktivator oder in Plasmin umgewandelt werden (62).

Durch Messung der Aktivatorwirkung einer hochgereinigten PP-Lösung an der Hydrolyse von Lysinmethylester konnte KLINE

(200) zeigen, daß die Aktivatorwirkung in Abhängigkeit von der Menge zugesetzter Streptokinase zunimmt, während die Plasminaktivität abfällt.

Andere Aktivierungsmöglichkeiten.

Plasminogen läßt sich häufig durch Verdünnen aktivieren. Dabei wird nach HALSE (154) und v.KAULLA (190) die Ferment-Hemmkörper-Verbindung gelöst und der Hemmkörper in einen unwirksamen Konzentrationsbereich gebracht.

Die Aktivierung mit Chloroform soll nach BIDWELL (52) auf einer Entfernung von lipoidhaltigen Inhibitoren beruhen. Alle preteolytischen Enzyme, z.B. Trypsin können Plasminogen aktivieren (234).

Schließlich gibt es eine autokatalytische Aktivierung, Plasminogen läßt sich durch eine kleine Menge Plasmin aktivieren. Derselbe Vorgang ist für das Thrombin bekannt (2, 295)

Medikamentös induzierte Fibrinolyse.

Substanzen, mit denen man beim Menschen eine Fibrinolyse auszulösen vermag, bezeichnet man als Fibrinolytika.

Als direkte Fibrinolytika werden Substanzen bezeichnet, die selbst in das fibrinolytische System eingreifen. Je nach ihrem Angriffspunkt handelt es sich um Fibrinolysekinasen (z.B. Streptokinase), Fibrinokinasen (z.B. Urokinase) oder um das gereinigte fibrinolytische Ferment Plasmin selbst. Man spricht in diesen Fällen von einer enzymatisch induzierten Fibrinolyse (90).

Als indirekte Fibrinolytika werden Substanzen bezeichnet, die selbst nicht in das fibrinolytische System eingreifen, aber imstande sind, auf einem meist nicht näher bekanntem Weg Aktivatoraktivität im Blut zu induzieren. Sie sind in vitro dem Blut zugesetzt inaktiv und wirken nur im Umweg über den lebenden Organismus.

Man spricht in diesen Fällen von einer medikamentös induzierten Fibrinolyse (90).

Zu dieser Gruppe gehören

1. Pyrogene.

Nach den Untersuchungen von DEUTSCH (91, 93) und MENE-GHINI (270, 271) tritt im Blut ein Aktivator auf, der wahrscheinlich aus den Leukozyten freigesetzt werden kann. Es ist schon länger bekannt, daß Pyrogene eine starke Affinität zur Zelloberfläche haben. UNGAR (435, 436) stellte fest, daß Leukozyten z.B. bei Kontakt mit Pyrogenen ein Lysozym abgeben.

2. Gefäßerweiternde Stoffe.

Nikotinsäure und ihre Derivate bedingen das Auftreten eines Aktivators, der jedoch labiler als der durch Pyrogene entstandene ist und Ähnlichkeit mit dem Blutaktivator zeigt (92, 94, 183, 271, 356, 361, 413, 442, 443).

3. Heparin und Heparinoide.

Seit 1947 hatte HALSE in experimentellen Arbeiten (152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 164, 165) nachweisen können, daß die nativen Heparine ebenso wie die chemisch synthetisierten Heparinoide sowohl in vitro als auch in vivo das fibrinolytische Fermentsystem aktivieren, wenn sich auch der Wirkungsmechanismus noch nicht genauer definieren läßt. Eine Reihe von Autoren konnte die Angaben von HALSE grundsätzlich bestätigen (58, 139, 193, 194, 214, 257, 296, 310, 311, 312, 357, 358, 359, 360, 362, 382, 426).

Nach ASTRUP (20) beruht der nach Heparin (eide)-gaben beobachtete beschleunigte Abbau von Thromben lediglich auf einem Stillstand der Gerinnungsabläufe, wodurch der Thrombus von den körpereigenen fibrinolytischen Vorgängen schneller erfaßt werden kann.

SANDRITTER (357) konnte nachweisen, daß bei der thrombolytischen Therapie mit Heparin und Nikotinsäure nur die Gerinnungs- nicht aber die Abscheidungsanteile eines Thrombus gelöst werden. Der Grund für das unterschiedliche Lösungsvermögen - der thrombozytenreiche, für die Blutstillung verantwortliche Abscheidungsthrombus bleibt bestehen, während der zum Gefäßverschluß führende Gerinnungsthrombus aufgelöst wird - dürfte im verschiedenen Gehalt an Thrombozyten, die ja nicht nur Proaktivator, sondern auch Fibrinolyseinhibitoren enthalten (186, 388)

zu suchen sein.

SANDRITTER konnte lichtmikroskopisch in Gerinnungsanteilen keine Thrombozyten nachweisen. Vom Heparin (449) und den Cumarinen (261) ist bekannt, daß beide Medikamente in höherer Dosierung die Thrombozytenaggregation (direkt oder indirekt) sowie die viscöse Metamorphose hemmen.

4. Esterase-Thrombin.

Mit Esterase-Thrombin (Thrombin E) ist im Tierversuch eine verhältnismäßig langdauernde Aktivierung des fibrinolytischen Systems möglich (147, 215, 378, 380).

5. Mit Harnstoffderivaten, sulfonierten und methylierten Phenolen, Naphthalinderivaten und Detergentien kann in vitro eine Aktivatoraktivität ausgelöst werden (192). Über ihre Wirkung in vivo ist nichts bekannt.

Wie kann es im Organismus zur Auslösung einer spontanen Fibrinolyse kommen ?

Nach HALSE (153, 154) unterliegt das fibrinolytische Potential im Plasma von Gesunden erheblichen physiologischen Schwankungen. Eine beträchtliche Rolle spielen dabei Tonusveränderungen und die Reaktionslage des vegetativen Systems. Neurohormonale Phasenverschiebungen kommen beispielsweise durch eine gewisse 24- Stundenrhythmik zum Ausdruck, wie von FEARNLEY (118) bestätigt werden konnte. Anhand von umfangreichen Reihenuntersuchungen konnte HALSE (162, 163) statistisch signifikante meterotrope Einflüsse bei Gesunden und Kranken feststellen.

Die Aktivierung der Fibrinolyse läßt sich in die Vorstellung von SELYE (381) über das Adaptationssyndrom (Hypophysen-nebennierenrindenregulation) einordnen. So findet sich - entsprechend der Phaseneinteilung von F.HOFF (174) - in der ersten Phase nach Reizen, die als Stressoren bezeichnet werden, eine Steigerung der Fibrinolyse, während es in der 2.Phase zum Anstieg von Inhibitoren mit der Dämpfung des fibrinolytischen Systems kommt. Diese 2. Phase geht mit der Ausschüttung von ACTH und der Mobilisierung von Glucosteroiden einher.

Nach ASTRUP (20) kann eine erhöhte fibrinolytische Aktivität im Blut auf folgenden Ursachen beruhen :

1. Ein Freiwerden des Plasminogenaktivators aus den Geweben bewirkt die Aktivierung des Blutplasminogens.
2. Ein Freiwerden von Stoffen, welche Lysokinaseaktivität besitzen, verursacht eine Umformung des Proaktivators zum Plasminogenaktivator.
3. Eine Verminderung des Normalgehaltes an Hemmsubstanzen im Blut kann den Regulierungsmechanismus in der Richtung einer erhöhten Fibrinolyse verschieben.

ASTRUP (21) und BIDWELL (52) halten es für möglich, daß die Spontanfibrinolyse über eine Freisetzung von Gewebslysokinase ausgelöst wird.

SHERRY (385) nimmt an, daß der Aktivator als Reaktion auf eine lokale Ischämie oder andere Gefäßveränderungen an Ort und Stelle in den Kreislauf freigesetzt wird.

Mit der von TODD (430, 431, 432) entwickelten histologischen Technik zur Lokalisation des Plasminogenaktivators in Gewebeschnitten läßt sich experimentell zeigen, daß das Endothel von Venen, Venolen und Pulmonalarterien einen Aktivator des Plasminogens abgeben kann (129, 440).

MESSER und seinen Mitarbeitern (277) gelang es zu zeigen, daß der Aktivator in oder auf der Venenintima, nicht aber auf der adventitiellen Oberfläche vorhanden ist, jedoch durch die Media diffundieren und auch entfernt von der endothelialen Oberfläche wirksam werden kann. Übereinstimmend damit bestätigen Untersuchungen von BIERSTEDT (53), FEARNLEY und FERGUSON (119) eine wesentlich höhere fibrinolytische Aktivität in den Venen der Körperperipherie als in den Arterien, umgekehrt verhält sich der Fibrinogengehalt des Blutes (64).

Anhand eingehender Untersuchungen kommt OLESEN (310, 311, 312) zu dem Ergebnis, daß sulfurierte Polysaccharide vom Typ der Heparine im Organismus für die physiologische Steuerung der endogenen Fibrinolyse eine zentrale Rolle spielen dürften. Im Einzelnen ließ sich der Wirkungsmechanismus noch nicht genauer definieren, es sind jedoch Heparinoide im Organismus in Konzentrationen nachweisbar, die für einen meßbaren Einfluß auf das Gerinnungssystem kaum ausreichen, jedoch im Bereich der für die Fibrinolyseakti-

vierung erforderlichen Dosen liegen.

Ist es zur Aktivierung der Fibrinolyse durch freigesetzten Plasminogenaktivator gekommen, so spielt nach den Untersuchungen von FLETCHER und SHERRY (128, 392) neben den bekannten Inhibitoren im Plasma die Leber eine wichtige regulierende Rolle bei der Entfernung der freigesetzten Aktivatoren. Er konnte zeigen, daß bei Personen mit normaler Leberfunktion der freigesetzte Aktivator rasch aus dem Kreislauf eliminiert wurde (Halbwertszeit 13 Minuten), Patienten mit ausgeprägter Lebercirrhose dagegen weisen eine deutlich verlängerte Elimination (4-5 mal längere Halbwertszeit) auf, obwohl ihre Inhibitoren im wesentlichen denen gesunder Personen entsprachen.

Für das Wirksamwerden des fibrinolytischen Vorgangs im Gewebe dürfte die Anwesenheit einer gerinnungsauslösenden Thrombokinas die Vorbedingung sein.

ASTRUP (25, 26) weist darauf hin, daß der Gewebsaktivator besonders reichlich in den Organen vorhanden ist, die erfahrungsgemäß häufig von Gewebsblutungen betroffen werden, wie Nebenniere, Prostata, Schilddrüse, Hirnhäute und daß die Fibrinokinas zusammen mit der Gewebsthrombokinas den normalen Ablauf der Blutstillung und Wiederauflösung ausgefallenen Fibrins im traumatisierten Gewebe gewährleistet. Derselbe Vorgang führt in einem Hämatom, Hämarthros oder hämorrhagischen Ergüssen zur Wiederverflüssigung des Blutes, nachdem es primär geronnen war (160). Die Körperflüssigkeiten und Sekrete, die enge Röhrensysteme zu passieren haben, wie z.B. Urin, Milch, Tränen, Speichel können im Bedarfsfalle ein hohes fibrinolytisches Potential aufbringen um verstopfende Fibrinausfällungen zu verhüten oder aufzulösen (8, 19).

In der Literatur sind zahlreiche Zustände beschrieben, bei denen es zum Auftreten einer spontanen fibrinolytischen Aktivität im Blut kommt.

Für die Pathogenese kommen vorwiegend zwei Entstehungsmöglichkeiten in Betracht :

1. Eine direkte Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch vermehrte Freisetzung von Plasminogenaktivatoren (Fibrinokinasen, Lysokinasen) oder vom proteolyti-

schem Ferment selbst.

2. Ein sekundärer Anstieg des fibrinolytischen Potentials nach intravasculären Gerinnungsvorgängen mit Ausbildung von Mikrothromben (sog. Defibrinierungssyndrom) durch Freisetzen thromboplastischer Substanzen. Hierbei ist noch unbekannt, auf welche Weise die reaktive Aktivierung des fibrinolytischen Systems erfolgt. Sowohl Fibrinokinasen wie Thrombokinase werden vor allem bei ausgedehntem Zelluntergang freigesetzt.

Eine erhöhte fibrinolytische Aktivität im Blut ist bei einer Vielzahl von physiologischen und pharmakologischen Reizen, wie Narkosen, Hypoxie, Ischämie, Anoxämie, Hypoglykämie, Angstzuständen, Entbindung, Menstruation, nach stark belastenden Reizen, wie Elektroschock, Pneumencephalographie, Schock, Kollaps, gewaltsamen Tod, Injektionen von Adrenalin, Acetylcholin, beobachtet worden (26, 87, 120, 141, 385, 386, 421, 423).

STEFANINI (410) hat eine erhöhte fibrinolytische Aktivität im Blut nach Transfusionen mit inkompatiblen Blut beobachtet.

Bei einer großen Anzahl von Krankheitszuständen ist eine Spontanfibrinolyse mit hämorrhagischer Diathese beobachtet worden, so bei

Infektionskrankheiten, vorwiegend durch Streptokokken und Staphylokokken bedingt (26),

Verbrennungen (5),

Lebercirrhose (385, 386),

geburtshilflichen Komplikationen (333),

schweren Operationen (5, 82, 248, 260, 330, 423),

operativen Eingriffen an Lunge, Prostata, Uterus (22, 26, 109, 187, 253, 322, 364),

Resektion eines gutartigen Prostataadenoms (17, 96),

Schilddrüsenoperationen, Herzoperationen, Splenektomien (26),

lymphatischer und myeloischer Leukämie (50, 268),

Retikulosen (369),

Knochenmarkscarcinose (61),

den verschiedensten Carcinomen (78),

Carcinommetastasen (134),
Lungencarcinom (115, 130),
metastasierendem Prostatacarcinom (3, 17, 134, 323, 325,
418, 422, 423, 424).

Bei den genannten Krankheitszuständen kommt es durch Gewebszerstörung durch Nekrosen, Verletzung oder Tumorstadium zur Freisetzung von Gewebsaktivatoren und damit zur fibrinolytischen Aktivität.

Tritt im Blut eine freie Plasminaktivität auf, so beschränkt sich seine Wirkung nicht allein auf das Fibrin, wenn Plasmin auch zu Fibrin die größte Affinität hat, wie HEIMBURGER (168) zeigen konnte, sondern, wenn Fibrin weitgehend verschwunden ist, greift es als proteolytisches Ferment andere Eiweißkörper im Blut an, zunächst Fibrinogen, dann die Gerinnungsfaktoren V und VIII, weniger Prothrombin (72, 88, 89, 92, 95, 100, 107, 125, 127, 188, 206, 236, 258, 329, 332, 379, 383, 400, 401, 450).

Durch dieses Verhalten von Plasmin kann es zu einer erheblichen Gerinnungsstörung kommen, die noch dadurch verstärkt werden kann, daß beim fibrinolytischen Abbau von Fibrin und Fibrinogen Spaltstücke entstehen, die ebenfalls gerinnungshemmende Wirkung haben (126, 127). Es sind nur bestimmte noch relativ hochmolekulare Polypeptide, die wie zuerst von NIEWIAROWSKI und Mitarbeitern (299) gefunden wurde, die Reaktion Thrombin-Fibrinogen hemmen, d.h. durch Anlagerung an Fibrinmonomere verhindern sie die Polymerisation der Fibrinfasern und führen dadurch zu einer elektronenmikroskopisch nachweisbaren abnormen Gerinnselstruktur (15, 38, 39, 89), was sich im TEG in einer Verschmälerung der Amplitude nachweisen läßt (89). Sie sind also ihrer Natur nach Antipolymerasen.

SCHWICK (373, 375, 376) konnte solche Polypeptide durch Fraktionierung von Human- und Rinderfibrinogen-Lysaten, die durch Behandlung mit Trypsin und Plasmin erhalten wurden, rein darstellen.

Als Ursache für die unter der fibrinolytischen Aktivierung des Blutes auftretende Verlängerung der Thrombinzeit werden von KOWALSKI und NIEWIAROWSKI Spaltprodukte von Fibrin

und Fibrinogen, die sie als sog. Antithrombin bezeichnen, verantwortlich gemacht (207, 208, 209, 298, 299, 300). WITTE konnte zeigen, daß es sich dabei im strengem Sinne nicht um eine gegen Thrombin gerichtete Wirkung handelt. BELLER (45) schlägt deshalb anstatt Antithrombin die Bezeichnung Antikoagulanz vor.

IATALLO (227) konnte allerdings in einer Fraktion von Fibrinspaltprodukten eine echte Antithrombinaktivität nachweisen.

Da in der vorliegenden Arbeit dargestellt werden soll, ob in der extravasculären Flüssigkeit fibrinolytische Faktoren enthalten sind und wenn ja, mit den im Blutplasma Gefundenen qualitativ und quantitativ verglichen werden sollen, muß im Folgenden die Möglichkeit der Gewinnung von extravasculärer Flüssigkeit und der Flüssigkeits- und Stoffaustausch zwischen intra- und extravasculärem Raum beschrieben werden.

Aufbau der Kapillaren und des Kapillarbettes.

Als Kapillare wird der muskelfreie Endothelschlauch zwischen den Arteriolen und Venen bezeichnet. Jedoch sollte der Ausdruck " Kapillare " auf Blutgefäße mit dem Durchmesser eines Erythrozyten oder kleiner beschränkt werden, da die feinsten Wurzeln des venösen Systems ein abweichendes Verhalten zeigen. Die Kapillarwand besteht aus dem Endothel, dem Grundhäutchen oder Basalmembran und den Pericyten oder Adventitiazellen (Rouget-Zellen) (40).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß es eine eben so große Vielfalt von Kapillaren wie Organe und Gewebe gibt. Dies veranlaßte 1959 BENNETT und Mitarbeiter (49) nach dem Grad der Vollständigkeit der drei Schichten : Endothel, Basalmembran und perikapilläre Zellen eine Klassifizierung der Kapillaren vorzuschlagen. In der Modifizierung nach MAJNO (252) können wir heute gemäß dem Grad der Vollkommenheit der endothelialen Schicht, als der Hauptschranke der Filtration und Diffusion , drei Typen von Kapillaren unterscheiden :

1. Die kontinuierlichen Kapillaren mit einer ununterbrochenen Endothelschicht und Basalmembran (z.B. quergestreifter Muskel, Myocard, Lunge, glatte Muskeln des Verdauungs- und Fortpflanzungssystems, Placenta).
2. Die gefensterten Kapillaren mit einer ununterbrochenen Schicht fest verbundener Endothelzellen und einer ununterbrochenen Basalmembran und intrazellulären Öffnungen, den runden " fenestrae " in den Endothelzellen, die entweder offen oder durch ein Diaphragma geschlossen sein können (z.B. endokrine Drüsen, Glomeruli der Niere, Ciliarkörper, plexus chorioideus, Pankreas, Darmzotten).
3. Die unterbrochenen Kapillaren oder Sinusoide mit interzellulären Lücken und einer unterbrochenen oder fehlenden Basalmembran.

Die Endothelschicht, 0,1 - 0,3 μ dick, ist ein niedriges, einschichtiges Plattenepithel, das die Kapillaren innen auskleidet. Die hexagonalen Endothelzellen (231) zeigen an intrazellulären Organellen : Mitochondrien, Centriolen (315) und ein endoplasmatisches Retikulum mit Ribonukleoproteingranula. Die cytoplasmatische Grundsubstanz weist ein System von runden Bläschen (122, 123, 282, 283, 314) mit einem Durchmesser von 600 - 700 $\text{\AA}$ auf, das in den Kapillaren des Rattenmyocards ungefähr $\frac{1}{3}$ des Zellvolumens einnimmt und deren Mehrzahl unterhalb der Zellmembran entlang der Blut- bzw. Gewebsseite der Zelle angeordnet ist. PALADE hat 120 - 140 pro μ^2 hinter jedem μ^2 der Zellgrenze gezählt (315).

Die von CHAMBERS und ZWEIFACH (66, 67, 70, 459) als interzelluläre Verbindung angenommene interendotheliale Zementschicht, die eine Hauptrolle in dem transkapillären Stoffaustausch spielen sollte, konnte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nicht bestätigt werden (197, 239). Die elektronenmikroskopischen Studien von FAWCETT (117) haben ergeben, daß die Zellen durch einen Spalt von 100 - 150 $\text{\AA}$ getrennt bleiben. Dieser interzelluläre Spalt oder " zonula occludens " , der mit einem Y-förmigen Siegel die Zellgrenzen abzuschließen scheint ist für den transkapillären Stoffaustausch von großer Bedeutung.

PLENK (324) konnte durch Imprägnationsverfahren, was später durch die Elektronenmikroskopie bestätigt wurde, zeigen, daß die Basalmembran fibrillär strukturiert ist und die Kapillaren mit einem Filzwerk feiner argyrophiler Fasern umgibt, deren Fibrillen sich in Kollagenfasern des umgebenden Bindegewebes fortsetzten und damit die Blutkapillaren im Bindegewebe verankern.

Versuche mit Kollagenase (402, 403), die die Basalmembran fast vollständig zu hydrolisieren vermag, lassen darauf schließen, daß der Hauptteil ihres Baumaterials aus Kollagen besteht (99, 402, 403). Ungeklärt ist bisher der Ursprung der Basalmembran, MAJNO (252) nimmt an, daß die Endothelzellen die Basalmembran bilden.

Unter Pericyten versteht man mesodermale, dem Grundhäutchen aufsitzende Zellelemente, die das Kapillarrohr mit einem reich verzweigten Ausläuferwerk umgreifen.

ZIMMERMANN (456) glaubt, daß diese in der Längsrichtung der Kapillaren angeordneten Pericyten " in beiden Richtungen nach den Arterien und den Venen hin durch Zwischenformen allmählich in die glatten Muskelfasern übergehen ", doch enthalten typische Pericyten keine Myofibrillen.

BENNINGHOFF (51) nennt sie " unruhige Gäste " auf der Kapillarwand, mit ihrem Kommen und Gehen sei zu rechnen.

Ihrer Funktion nach muß man zwischen Stromkapillaren und Netzkapillaren unterscheiden (66, 67, 68, 69, 70, 173, 180, 184, 185, 368).

Aus den mit einer kontinuierlichen Muskelschicht versehenen Endarteriolen entspringen die an ihren Abgangstellen mit einem Schleusenmuskel versehenen Stromkapillaren (" zentrales Flußbett " nach CHAMBERS und ZWEIFACH), die drei Abschnitte erkennen lassen, die Metarteriolen mit vereinzelten Muskelzellen, die proximalen Segmente mit vereinzelt atypischen Muskelzellen und die distalen muskelfreien Segmente, die sich in die kleinen Venen fortsetzen.

Aus den Metarteriolen und proximalen Segmenten der Stromkapillaren entspringen die echten oder Netzkapillaren, die

an ihren Abgangsstellen Pfortnerzellen aufweisen (136, 425) und in die distalen Segmente der Stromkapillaren münden.

Die Durchblutung der Netzkapillaren verläuft intermittierend (68, 460), während die Stromkapillaren für gewöhnlich kontinuierlich durchblutet werden (69, 70). So werden in Fällen einer Kreislaufzentralisation z.B. infolge Schocks nur die Stromkapillaren durchblutet, während die Durchblutung der Netzkapillaren eingestellt wird.

Stoffaustausch durch die Kapillarwand.

KÜCHMEISTER (210) versteht unter Kapillarpermeabilität die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Wasser mit echt und unecht gelösten Substanzen.

BENDA und LOCKER (48) verstehen unter Permeabilität eine spezifische Funktion der Kapillarwand, die durch Richtung, Intensität und Selektivität gekennzeichnet ist.

Auf Grund neuerer Untersuchungen ist es möglich die Permeabilität lebender Kapillaren als Ausdruck der funktionellen Struktur der Kapillarwand einerseits und der physiko-chemischen Eigenschaften der Moleküle andererseits zu charakterisieren (340).

Die Elektronenmikroskopie hat gezeigt, daß für den transkapillären Austausch neben der Basalmembran, den Pericyten und den perivaskulären Strukturen, welche die Austauschvorgänge begünstigen oder behindern können, die Endothelmembran, die als einziger Bestandteil der Kapillarwand immer vorhanden ist die Hauptbarriere für den Stoffaustausch darstellt.

Es sind drei Wege durch die Endothelschicht möglich :

1. Der direkte transzelluläre Weg durch die Plasmamembran der Endothelzellen selbst ist möglich für lipoidlösliche Moleküle (337, 338) und Atemgase auf Grund ihrer relativ großen Öl/Wasser-Verteilungskoeffizienten (228). Wahrscheinlich findet dieser direkte Weg bevorzugt in den gefensterten Endothelien statt.
2. Der aktive Transport durch die Bläschen " vesicles ".

PALADE (314) beschreibt, daß die Endothelzellen in kleinen Tröpfchen Flüssigkeit an der einen Oberfläche aufnehmen und sie an der entgegengesetzten Seite wieder ausstoßen können. Dieser Mechanismus ähnelt dem von LEWIS (237, 238) als " Pinocytosis " beschriebenen Prozeß, der jedoch eine Form der zellulären Ernährung darstellt. Um im Fall der endothelialen Bläschen die Transportaktivität zu betonen haben MOORE und RUSKA (280) den Ausdruck " Cytopenpsis " geprägt.

Die Größe und Bedeutung dieses Transportmechanismus ist noch umstritten.

Würde das gesamte Filtrat, das die Kapillarwand passiert (nach LANDIS und PAPPENHEIMER (225) beträgt es $0,00025 \text{ m}^3$ pro m^2 der Kapillarwand pro Sekunde und pro Einheit Druckdifferenz in cm Wasser d.h., daß bei einer Druckdifferenz von 10 cm Wasser die Zelle in jeder Sekunde von $0,75 \text{ m}^3$ Flüssigkeit oder 1% ihres Volumens durchquert würde) durch Cytopenpsis transportiert werden, müßten sich jede Sekunde 13 Bläschen in jedem Quadratmikron der Oberfläche bilden und jedes Bläschen müßte die Endothelzelle in 10 Sekunden durchqueren, d.h. mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 m^3 pro Minute.

3. Die interzelluläre Passage.

PAPPENHEIMER (317, 318, 319, 339, 340) nimmt an, daß der Durchtritt von Wasser und nicht lipoidlöslichen Molekülen durch ein wassergefülltes Porensystem hindurch stattfindet. Für Muskelkapillaren errechnete er einen Porenradius von $30 - 45 \text{ \AA}$, eine Porenanzahl von rund 2 mal 10^9 auf 1 qcm Kapillaroberfläche, daraus ergibt sich eine Gesamtporenoberfläche von weniger als 0,2 % der histologischen Oberfläche der Kapillaren.

Der Durchtritt erfolgt hauptsächlich durch Diffusion, wodurch kleine Moleküle schnell zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit ausgetauscht werden können. Obwohl die Diffusion sehr groß ist, würde sie auf der Basis einer reinen Diffusion noch wesentlich größer sein, so daß PAPPENHEIMER den Begriff der " restricted diffusion " eingeführt hat. Die effektive Porengröße ist genügend groß, sogar den großen Plasmaeiweißmolekülen den

Durchtritt zu erlauben, jedoch spielt für deren Durchtritt die Beziehung zwischen Filtrationsgeschwindigkeit und Siebwirkung eine wichtige Rolle, beide sind einander proportional d.h. kommt es zur Herabsetzung der Filtrationsgeschwindigkeit, so ist damit eine Herabsetzung der Siebfunktion verbunden und damit eine Zunahme des Durchtritts großer Moleküle.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen weisen darauf hin, daß die interzellulären Spalten das morphologische Äquivalent des von PAPPENHEIMER geforderten Porenfilters sind. Die Weite des Spaltes von $90 \text{ \AA}$ (117) und die Einnahme von 0,1 % der Endotheloberfläche (110) entsprechend einem Porenradius von $45 \text{ \AA}$ und einer Gesamtporenoberfläche von 0,1 % der Endotheloberfläche sprechen für diese Annahme. Im Widerspruch dazu scheint die " zonula occludens " als Verschuß des interzellulären Weges zu stehen. Um diese Schwierigkeit zu überwinden hat LUFT (243) , beruhend auf der genauen Kenntnis des Baues der Zellmembran die Hypothese aufgestellt, daß dieser Verschuß morphologisch aber nicht funktionell und für Moleküle permeabel sei.

Zu den beschriebenen Möglichkeiten des Stoffaustausches durch die Endothelschicht müssen die sog. " aktiven " Transportmechanismen vorwiegend für den Austausch höher molekularer Substanzen, die an die biochemischen Besonderheiten der Kapillarwand geknüpft sind und durch energiefordernde Prozesse enzymatischer Natur aufrecht erhalten werden, erwähnt werden (212).

Für eine ganze Reihe von Stoffen wurden Enzyme, die selbst einen Bestandteil der Zellmembran bilden, gefunden, die als " carrier " wirken, d.h. mit dem zu transportierenden Stoff einen reversiblen Komplex bilden (229, 230) und dadurch ihren Durchtritt ins Gewebe ermöglichen.

TOMASHEFSKI (433) und SHEPARD (393) konnten zeigen, daß die Karboanhydrase den Co_2 - Transport steuert.

HOLLAND-GREIG (176) konnten nachweisen, daß die Cholinesterase den Transport von Kaliumionen ermöglicht, während der von Natriumionen gehemmt wird. Cholinesteraseinhibito-

ren fördern den Durchtritt von Natriumionen und hemmen den von Kaliumionen (349), während SH-Verbindungen, die die Cholinesterase aktivieren entgegengesetzt wirken (229, 230). Ein analoger Mechanismus wurde für Phosphationen gefunden (327, 350, 351, 352, 355, 404). LEFEVRE (229, 230) konnte für den Glucosetransport unter Mitwirkung von Phosphatasen das Vorliegen eines " carrier " - Mechanismus nachweisen, der durch histo-chemische Befunde von EGER (104, 105, 106) bestätigt werden konnte.

Einen anderen Wirkungsmechanismus zeigen die unter dem Begriff " spreading factors " zusammengefaßten Substanzen, sie bewirken als Katalysatoren einen Strukturwandel der Kapillarmembran im Sinne einer Steigerung der Durchlässigkeit. Die Hyaluronidase gehört in diese Gruppe, jedoch sind zur Erreichung der Auflockerung der Kapillarmembran die erforderlichen Hyaluronidasemengen so groß, daß CHAMBERS und ZWEIFACH (459) eine Beteiligung der Hyaluronidase an der Regulation der Kapillardurchlässigkeit unter physiologischen Bedingungen für unwahrscheinlich halten.

Doch spricht der auffallend hohe Gehalt des Serums an Hyaluronidaseinhibitoren für eine physiologische Bedeutung der Hyaluronidase (111, 112). Inhibitoren der Hyaluronidase sind die sog. Antihistamine (111, 112, 263, 264), die in der Pflanzenwelt weitverbreiteten Flavonoide (346), die auch unter der Bezeichnung Permeabilitätsvitamin (Vitamin P) zusammengefaßt werden und das Adrenalin, dessen kapillarabdichtende Wirkung (149, 150, 151, 343) aber nur teilweise durch seinen Charakter als Hyaluronidaseinhibitor erklärbar ist (177).

Hormonale Steuerung des Stoffaustausches durch die Kapillarmembran.

ATHANASIU und GRADINESCO entdeckten 1909, daß die Nebennierenrinde und das Nebennierenmark die Kapillardurchlässigkeit beeinflussen.

ZWEIFACH (458) konnte zeigen, daß nach Adrenalektomie die Kapillardurchlässigkeit zunimmt, da Adrenalin einen Spasmus der präkapillären Spinkteren bewirkt und COPE (83) konnte feststellen, daß gleichzeitig vermehrt Eiweiß aus

den Kapillaren in die Lymphe übertritt.

Aus der Stoffgruppe der sog. Gewebshormone kann Histamin die Kapillarpermeabilität beeinflussen. Histamin bewirkt eine Erweiterung der Arteriolen und Metarteriolen unter Erhaltung des normalen Kontraktionsrhythmus der praekapillären Spinkteren und führt dadurch zu einer Blutüberfüllung der Kapillaren und passiven Dehnung ihrer Wände, die für große Moleküle permeabel werden (459). HALPERN (149, 150, 151) konnte nach Histaminfreisetzung einen erheblich verstärkten Durchtritt von Proteinen feststellen. Antihistamine hemmen diese Histaminwirkung.

MENKIN (274, 275, 276) beschreibt bei der Entzündung das Auftreten zweier ähnlich wirkender Stoffe : das Leukotaxin und das Exudin.

Interessant ist, daß in der terminalen Phase des Schocks ein Stoff im Körper nachweisbar wird, der die Ansprechbarkeit der Kapillaren auf Adrenalin beseitigt, die praekapillären Spinkteren lähmt und zur Stase und Überfüllung des gesamten Kapillargebietes führt, die ein Versagen des venösen Rückflusses und schließlich den totalen Kreislaufkollaps zur Folge hat (279, 458, 459). Weiter kommt es durch die Blutüberfüllung zur Zerreissung des Endothelverbandes und zum vermehrten Austritt von Eiweiß und Erythrozyten. Der auslösende Wirkstoff ist das eisenhaltige Ferritin, das aber nur in der bei Anoxie oder Ischämie vorhandenen SH-Form (reduzierte Form) die genannten Wirkungen hervorruft.

Hämodynamische Faktoren und semipermeable Membran.

Unsere Vorstellungen vom Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Bindegewebe gehen auf STARLING 1894 - 1896 (406, 407, 408, 409) zurück. Nach seiner Theorie sollte die Kapillarwand wie eine semipermeable Membran funktionieren. Richtung und Geschwindigkeit des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blutplasma und Gewebe sollen von drei Faktoren bestimmt werden :

1. Durch die Differenz des hydrostatischen Druckes auf beiden Seiten der Kapillarmembran $P_K - P_{if}$ (225)

- (P_K = hydrostatische Druck der Kapillaren
 P_{if} = hydrostatische Druck der interstitiellen Flüssigkeit).

2. Durch die Differenz des osmotischen Druckes der Eiweißkörper auf beiden Seiten der Kapillarmembran

$$\Pi_{Pl} - \Pi_{if}$$

(Π_{Pl} = osmotischer Druck der Plasmaproteine

Π_{if} = osmotischer Druck der Eiweiße der interstitiellen Flüssigkeit unmittelbar außerhalb der Kapillarmwand) (225) und

3. durch die physikalischen Eigenschaften der wie ein Filter wirkenden Kapillarmembran.

SCHADE und CLAUSSEN (363) konnten die Annahme STARLING's experimentell bestätigen, daß nämlich die Filtration nur am Anfangsteil (arterieller Schenkel) der Kapillare erfolgt, wo der Blutdruck höher ist als der kolloidosmotische Druck, während die Rückresorption am Endteil (venöser Schenkel) der Kapillare, wo der kolloidosmotische Druck höher als der Blutdruck ist, stattfindet. Es gibt demnach im Verlauf der Kapillare einen Punkt, dem Umkehrpunkt, an dem keine Flüssigkeitsbewegung stattfindet. Durch die Kapillardruckmessungen in einzelnen Kapillaren des Froschmesenteriums konnte IAN-DIS (216, 217, 218, 219) das Überwiegen der Filtration im arteriellen Schenkel und das Überwiegen der Resorption im venösen Schenkel der Kapillare darstellen und damit die Richtigkeit der STARLING'schen Hypothese bestätigen.

Gegen die Vorstellung, daß sich die Kapillarmembran ganz wie eine semipermeable Membran verhält, machten in der Folgezeit DRINKER und seine Schüler (75, 103, 224, 446) den Einwand, daß Lymphe eiweiß- und fetthaltig sei und diese Tatsache nicht mit den Eigenschaften der semipermeablen Membran in Einklang zu bringen sei. Sie fanden, daß Froschlymphe 0,29 - 2,17 % Eiweiß und Halslymphe des Hundes 2,2 - 3,7 % Eiweiß enthält. In der Perikardflüssigkeit von Hun-

den wurden durchschnittlich 1,7 % und bei Kaninchen 2,2 % Eiweiß gefunden, in der Peritonealflüssigkeit von Hunden 2,2 % und bei Kaninchen 1,5 % Eiweiß (262).

Der früheren Meinung, daß der Eiweißverlust durch die Kapillaren einen Defekt der Kapillarwand bedeute, steht heute die Erkenntnis gegenüber, daß die Passage von Plasmaproteinen durch die Kapillarwand für den zellulären Metabolismus genau so wichtig ist wie die Zurückhaltung von Plasmaproteinen für die normale Flüssigkeitsbalance. So entweichen während eines Tages, 50 % oder mehr der gesamten zirkulierenden Proteine aus dem Blutstrom und kehren auf dem Weg über das Lymphsystem wieder zurück.

Die Annahme, daß die Kapillarwand überall gleich durchlässig ist und die Filtration hauptsächlich im arteriellen Schenkel stattfindet, stellten ROUS, GILDING und SMITH (353, 398) in Frage. Sie fanden, daß die Permeabilität der Kapillarwand nach der venösen Seite hin zunimmt. Bei ihren Versuchen mit kolloidalen Farbstoffen beobachteten sie, daß diese hauptsächlich im venösen Schenkel der Kapillaren austreten, während der arterielle Schenkel ziemlich undurchlässig erscheint. Durch die jüngsten Studien von LANDIS (unveröffentlicht) läßt sich dieses Verhalten so erklären, daß das kleine Porensystem gleichmäßig verteilt ist im ganzen Kapillarnetzwerk und das große Porensystem mit einem Porenradius von 200 - 350 Å häufiger ist in den Wänden der venösen Kapillaren und Venolen.

Soweit der Stoffaustausch durch die Kapillarwand durch Diffusions- und Filtrationsvorgänge zustandekommt, ist er von hämodynamischen Faktoren abhängig (367).

Die Diffusionsgeschwindigkeit für eine bestimmte Molekülgröße ist abhängig von der Größe der für die Diffusion verfügbaren Fläche, also der effektiven Kapillarwandfläche, dem Konzentrationsgefälle, d.h. der Konzentrationsdifferenz auf beiden Seiten der Membran, dividiert durch den Diffusionsweg und einem Faktor, dessen Größe durch strukturelle Eigenschaften der Kapillarwand bedingt wird und ein Maß für die Permeabilität darstellt.

Die Filtrationsgeschwindigkeit ist neben der Permeabilität und der effektiven Filtrationsfläche noch abhängig vom Gefälle des effektiven Filtrationsdruckes, d.h. der Differenz

des hydrostatischen Druckes abzüglich der Differenz des kolloidosmotischen Druckes auf beiden Seiten der Kapillarmembran dividiert durch den Filtrationsweg.

Durch Vasomotion, d.h. intermittierende Verengerung und Erweiterung der Metarteriolen und praekapillären Sphinkteren (68, 70) ist eine feine Regulation des Kapillardurchflusses und Stoffaustausches durch die Kapillarwand möglich (367). Da keine Einigkeit darüber besteht, ob unter Vasomotion nur die Bewegung muskelhaltiger Gefäßabschnitte oder jede Veränderung der Lichtungsweite auch der muskellosen Abschnitte zu verstehen ist, wurde von NICOLL und WEBB (297) vorgeschlagen, eine aktive und passive Vasomotion zu unterscheiden.

Die periodischen Kaliberschwankungen bedingen eine Änderung des Kapillardruckes, der wiederum zu Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit, der Kapillaroberfläche und der Wanddicke führt und damit zur Veränderung des Stoffaustausches durch die Kapillarwand. Mit einer Erhöhung des Kapillardrucks kommt es in den nicht muskulären Netzkapillaren zu einer Änderung des Kapillardurchmessers und damit zu einer Vergrößerung oder im umgekehrten Fall Verkleinerung der Kapillaroberfläche. Hiermit sind wie HUTT und WICK (182) gezeigt haben Änderungen der Kapillarwanddicke und damit Veränderungen der Durchlässigkeit verbunden.

Die Diffusionsvorgänge werden durch Änderung des Kapillardruckes nur indirekt über eine Änderung der Kapillaroberfläche, der Strömungsgeschwindigkeit und der Wanddicke beeinflusst, die Filtrationsvorgänge sind außerdem noch direkt von der Kapillardruckhöhe abhängig.

Durch die Möglichkeit Druck und Filtrationsfläche in jeder Kapillare zu steuern, kann die Menge und Austauschgeschwindigkeit der extravaskulären Flüssigkeit optimal dem Funktionszustand des betreffenden Gewebes angepaßt werden.

Durch Denervierung konnten ZWEIFACH (457), NICOLL (297) und LUTZ (245) zeigen, daß die Vasomotion humeral gesteuert wird und von einer zentralnervösen Steuerung unabhängig ist.

Das Interstitium.

Es ist angefüllt mit der sog. mesenchymalen Grundsubstanz, die mikroskopisch unstrukturiert erscheint und vorwiegend Mukopolysaccharide enthält.

Die Aufgabe des Interstitiums ist es, die eingelagerten Fasern und Zellen miteinander zu verkitten. Der Interstitialraum speichert den Hauptteil der extrazellulären und extravasculären Körperflüssigkeit, der nach der Rhodanmethode geschätzt normalerweise 15 - 17 Liter beträgt.

In dieser Flüssigkeit sind praktisch alle Substanzen, die für den Stoffwechsel in Betracht kommen, enthalten, denn auf dem Weg zwischen Kapillare und Zelle muß der Interstitialraum passiert werden.

Der Eiweißgehalt des Kapillarfiltrats ist 0,2 - 0,4 g pro 100 ml, in Lymphe einer ruhenden Extremität 1,3 - 3,3 g pro 100 ml (455), dies läßt darauf schließen, daß der Eiweißgehalt der interstitiellen Flüssigkeit zwischen diesen beiden Größen liegt und nicht einheitlich ist.

COHNSTEIN (80) wies darauf hin, daß der Gewebsdruck, der sich aus dem osmotischen Druck und einem durch die Bindegewebsfasern und anderen Elementen bedingten mechanischen Druck zusammensetzt, die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe beeinflußt. Da die Konzentration der Elektrolyte im Blut und Bindegewebe annähernd gleich groß ist, liegt der osmotische Druck der extravasculären Flüssigkeit wegen ihres geringeren Eiweißgehaltes mit etwa 15 mm Hg ungefähr 40. % unter dem des Blutplasmas.

Stoffaustausch innerhalb der Gewebe.

Über den Flüssigkeits- und Stofftransport innerhalb der Gewebe ist noch wenig bekannt.

EPPINGER (zitiert von RISSEL 345) spricht von Betriebsgemeinschaft, LETTERER vom Histon, beide verstehen darunter die Funktionseinheit von Kapillare, Venole, Lymphbahn, Interstitialraum, Nervenversorgung und Parenchymzelle, in dessen Rahmen sich der sog. " innere Kreislauf " abspielt. Die Aufgabe des inneren Kreislaufs ist, den Antransport der

für die Zellen lebensnotwendigen Stoffe, deren Weg über die Blutbahn durch die Kapillarwand und das Interstitium zur Zelle führt und auf demselben Weg den Abtransport der Stoffwechselprodukte durch das Lymphsystem und den venösen Kapillaren zu gewährleisten.

Der von EPPINGER (113, 114) geprägte Begriff der " Albuminurie ins Gewebe " sollte heute nach Meinung von KÜCHMEISTER und WUHRMANN (453) durch den Begriff der " Proteinurie ins Gewebe " ersetzt werden, da inzwischen allgemein anerkannt ist, daß nicht allein Albumine, sondern auch Globuline ins Gewebe übertreten können.

Zwei parakapilläre Kreisläufe lassen sich unterscheiden (225) :

Der erste ist ein Filtrations-Absorptionskreislauf, der das gesamte Kapillarfiltrat, die gesamte interstitielle Flüssigkeit und den Teil der interstitiellen Flüssigkeit, der durch Absorption in das Kapillarblut zurückkehrt, umfaßt.

Der zweite parakapilläre Kreislauf vermindert sich gegenüber dem ersten um den Anteil der interstitiellen Flüssigkeit und ihrer Proteine, die nachdem sie die Gewebszellen umspült hat in die Lymphkapillaren eintritt und durch die Lymphstämme zum venösen Blut zurückgeführt wird.

Ein Beispiel kann die Größe dieser verschiedenen Kreisläufe veranschaulichen. Bei einem Minutenvolumen von 6 Litern beträgt der 1.Kreislauf der Blutkreislauf selbst, 8000 Liter in 24 Stunden. Von diesem Volumen entfernt die Filtration im Kapillarbett 20 Liter in 24 Stunden, das entspricht einer Filtrationsrate von 0,25 %.

Dieses Kapillarfiltrat beginnt den 2.Kreislauf, den der interstitiellen Flüssigkeit mit einer Rückresorption in die Kapillaren während der Ruhe von 80 - 90 % oder 16 - 18 Liter des ursprünglichen Kapillarfiltrats.

Die verbleibenden 2 - 4 Liter, einschließlich des nicht absorbierten Eiweißes des ursprünglichen Kapillarfiltrats bilden dann den 3.Kreislauf von den Kapillaren zu interstitieller Flüssigkeit zu Lymphe.

Im Zusammenhang mit der Vorstellung des inneren Kreislaufs muß auch das Lymphsystem genannt werden.

Es ist heute allgemein anerkannt, daß die Lymphkapillaren ein geschlossenes, gitterartiges Röhrensystem mit bauchig aufgetriebenen Endothelschläuchen bilden, das das umliegende Gewebe durch handschuhfingerartig ausgestülpte Blindsäcke drainiert (76, 77, 265).

Die Lymphkapillaren sind gesäumt von nicht gefensterten Endothelzellen mit typischen Bläschen (65), die Basalmembran ist unregelmäßig, Pericyten fehlen (316), der interzelluläre Spalt ist ähnlich dem der Blutgefäße (90 Å nach FRALEY und WEISS 132 und 100 - 200 Å nach CASLEY und SMITH 65), Haftplatten fehlen (65, 132) was nach FRENCH (133) vielleicht der Grund für die größere Permeabilität der Lymphkapillaren sein könnte .

Lympe, die Flüssigkeit in den Lymphkapillaren ist nicht synonym mit " Gewebsflüssigkeit ", ist perikapilläres Filtrat, das sich vermischt hat mit Gewebsflüssigkeit und eingetreten ist in das geschlossene lymphatische System (265). MC MASTER (251) fand bei Untersuchungen an Mäuseohren einen durchschnittlichen lymphatischen Druck von 1,2 cm Wasser und einen interstitiellen Druck von 1,9 cm Wasser und konnte stets einen Druckgradienten vom interstitiellen Gewebe zum Lumen der Lymphgefäße nachweisen.

Heute schätzt man, daß 50 % oder mehr der gesamten zirkulierenden Proteine während eines Tages aus dem Blutstrom entweichen, sich im extravasculären Protein pool vermischen und auf dem Weg über das Lymphsystem wieder in die Blutbahn zurückkehren (265).

Alle Plasmaproteine konnten auch in der Lympe nachgewiesen werden (455).

DRINKER, FIELD (102) und YOFFEY (103) konnten zeigen, daß die Menge des in der Lympe enthaltenen Eiweißes einmal abhängig ist von der Spezies und zum anderen von der Körpergegend, in der die Lympe gebildet wird. So fanden sie in der Beinlymphe des Hundes eine Eiweißkonzentration von 0,7 - 5,71 %, in der Halslymphe 1,06 - 4,35 %, im Ductus thoracicus 2,68 - 4,82 % bei einer Serumeiweißkonzentration von 6,34 - 8,84 %.

Beim Menschen fanden sie in den tiefen Beckenlymphgefäßen eine Eiweißkonzentration von 5,5 %. Auffallend ist die hohe

Eiweißkonzentration in der Leberlymphe, gleich 80 - 95 % der Plasmaeiweißkonzentration (103, 124, 223, 246, 266, 281, 301, 302, 455). Elektrophoretische Analysen zeigen, daß die Verteilung der Eiweißkörper in der Leberlymphe sehr ähnlich der des Plasmas ist, wogegen WELLS (444) zeigte, daß Lymphe für gewöhnlich weniger Globulin enthält als dem Albumin-Globulin-Verhältnis entspricht. Der unterschiedliche Eiweißgehalt der Lymphe und die Tatsache, daß die Kapillarpermeabilität für Makromoleküle in den verschiedenen Körperbezirken variiert, haben zu der Annahme geführt, die durch neue Studien von LANDIS (unveröffentlicht) bestätigt werden konnte, daß es eine verschiedene Ausstattung der Kapillaren mit Poren verschiedener Größe gibt, so herrschen große Poren in der Leber vor, kleine Poren im Muskel und beide Arten von Poren in den intestinalen Kapillaren (265).

Paralleles Verhalten zu den Proteinkonzentrationen zeigen die Konzentrationen der in der Lymphe gefundenen Enzyme, sie sind gewöhnlich höher in Darm- und Leberlymphe als in Hals- oder Beinlymphe, aber gewöhnlich niedriger als im Plasma (55, 60, 455). BRINKHOUS und WALKER (63) fanden, daß der Durchschnittsspiegel von Prothrombin in der Lymphe 93,7 bzw. 51,2 bzw. 7,6 % des Blutprothrombinspiegels in Leber-bzw. Ductus thoracicus bzw. Beinlymphe beträgt. DRINKER (103) macht die niedrigere Fibrinogenkonzentration der Lymphe für ihre langsamere Gerinnbarkeit als Blut verantwortlich.

Gegen den Einwand, daß in den vorausgegangenen Darstellungen nicht alle Probleme des Stoffaustausches zwischen intra- und extravaskulärem Raum befriedigend dargelegt wurden, möchte ich bemerken, daß die Physiologie und Pathologie der Kapillaren heute noch nicht als abgeschlossen gilt.

Permeabilität und Entzündung.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Gewinnung extravaskulärer Flüssigkeit die Kantharidenblasenmethode gewählt. Diese Methode geht auf den Dermatologen UNNA (438) zurück. KÜCHMEISTER (210) weist darauf hin, daß, um vergleichbare Werte zu erhalten, die Blasenbildung immer unter den gleichen Bedingungen, nämlich Bettruhe, gleichmäßiger Temperatur

und Nahrung erfolgen soll.

Das Kantharidin, welches im Mailänder Pflaster als blasenerzeugende Substanz enthalten ist, übt einen milden entzündlichen Reiz aus. Durch diesen Entzündungsreiz kommt es zu einer entzündlichen Hyperämie, Erhöhung des Kapillardruckes, Vergrößerung des Kapillardurchmessers und der Oberfläche und dadurch zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren, zur entzündlichen Exsudation.

Nach RÖSSLE (347) ist unter Exsudation nur die Ausschwitzung flüssiger Blutbestandteile zu verstehen, sind darin Zellen enthalten, muß man von einer Infiltration sprechen. Von einer Transudation unterscheidet sich die Exsudation, wie MARCHAND (254) festgelegt hat, durch den höheren Gehalt an hochmolekularen Plasmabestandteilen, sie kann daher auch als Plasmadiapedese bezeichnet werden. Im entzündlichen Exsudat sind vorwiegend Eiweißkörper enthalten, bei leichter Entzündung überwiegen die Albumine, bei stärkerem Entzündungsreiz werden auch Globuline vermehrt gefunden. Tritt Fibrinogen darin auf, wird aus der serösen Entzündung eine fibrinöse (108).

Ob eine Exsudation auch ohne Entzündung vorkommt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, EPPINGER und seine Mitarbeiter (113, 114) haben jeden Eiweißaustritt aus den Gefäßen als seröse Entzündung bezeichnet.

Der Eiweißgehalt entzündlicher Exsudate wird mit 4 - 5 % angegeben (220, 221, 222, 254). Außerdem wurden in entzündlichen Exsudaten Antikörper (131, 272, 273, 344, 377) und Enzyme wie Desoxyribonuklease, Plasminogen, Peptidase, Phosphatase, Esterasen, Cholinesterase, Amylase, beta-Glucuronidase, Histaminase und Katalase gefunden (71, 135, 267, 417, 452).

In jedem Fall ließen sich im entzündlichen Exsudat keine Bestandteile nachweisen, die nicht auch im Blutplasma enthalten waren.

Kantharidenblasenflüssigkeit, Gewebssaft und Lymphe.

KÜCHMEISTER (210) konnte zeigen, daß es durch den Entzündungsreiz des Kantharidins zur entzündlichen Exsudation mit einer klaren, zellfreien, bernsteinfarbenen Flüssigkeit kommt, aber zu keiner Schädigung der Zellen, was der gleiche

Kaliumgehalt des Blutes und der Blasenflüssigkeit beweist, da bei einer Zellschädigung ein vermehrter Kaliumgehalt in der Blasenflüssigkeit auftreten müßte.

Auf Grund seiner Untersuchungen mit der Kantharidenblasenmethode konnte KÜCHMEISTER (211) eine altersabhängige Änderung der Kapillar-Gewebsspermeabilität zeigen, nämlich eine Zunahme vom 15. - 40. Lebensjahr und eine Abnahme vom 40. - 80. Lebensjahr.

Die Kantharidenblasenflüssigkeit enthält im wesentlichen Moleküle, die dem physiologischen Plasmafiltrat entsprechen. Der Eiweißgehalt der Blasenflüssigkeit hängt auch vom Eiweißgehalt des Blutes ab, Hyperproteinämie führt zur Vermehrung, Hypoproteinämie zur Verminderung der Eiweißkonzentration (372). BARTELHEIMER (42) fand zwischen dem Eiweißgehalt des Blutserums und der Kantharidenblasenflüssigkeit eine bestimmte Relation, wobei der Quotient 1,4 beträgt, in der Relation zum Gewebssaft, gewonnen bei 100 mm Unterdruck beträgt er 2. Wie aus diesen Werten hervorgeht, darf die Kantharidenblasenflüssigkeit nicht mit dem Gewebssaft völlig gleichgesetzt werden.

Der Gehalt der Blasenflüssigkeit an Gerinnungsfaktoren wurde von WITTE (451) untersucht. Es zeigte sich ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Faktoren.

Nach BARTELHEIMER (42) beträgt die Eiweißmenge des Gewebssaftes 50 - 60 % der des Blutserums, die Elektrophorese zeigt eine prozentual gleiche Verteilung der Globuline bei einem nur etwa um 5 % erhöhten Albumingehalt gegenüber dem Serum.

Auch mit der Lymphe kann der Gewebssaft nicht völlig gleichgesetzt werden, weil Gewebe und Lymphinhalt durch die Kapillarmembran der Lymphgefäße getrennt sind (354).

Nach KÜCHMEISTER (210) zeigt die Kantharidenblasenmethode bei Gesunden wie Kranken eine außerordentlich geringe Streubreite. Jedoch gibt er bei der Beurteilung der Ergebnisse zu bedenken, daß das Verhalten des Gewebes und der Kapillarmembran miteingehen, sowie eine durch den Entzündungsreiz bedingte kapilläre und arterioläre Vasodilatation, eine Veränderung der perikapillären Schicht und eine Blockierung des Lymphflusses.

Eigene Untersuchungen.

Bei 42 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen, die weder an Erkrankungen der Leber, Nieren oder des Blutes litten, wurden mit Hilfe der angegebenen Methoden die fibrinolytischen Faktoren im Blutplasma und der Kantharidenblasenflüssigkeit verglichen.

I. Material :

1. Veronalpuffer nach MICHAELIN p_H 7,35 (Neutralpuffer nach GEIGY-Tabellen).
2. Rinderfibrinogen (Behringwerk AG, Marburg/Lahn) O. P. a 600 mg.
3. Varidase (Lederle-Arzneimittel). 1 O.P. enthält 20 000 Einheiten Streptokinase und 5 000 Einheiten Streptodornase. Verwendet wurde eine Streptokinaselösung, die mit 20 ml Veronalpuffer auf 1 000 Einheiten Streptokinase pro ml verdünnt ist.
4. Topostasin (Deutsche Hoffmann-La Roche AG). 1 O.P. enthält 3 000 Einheiten Thrombin pro ml. Zur Verwendung kam eine Verdünnung mit 100 Einheiten Thrombin/ml. Es wird eine Stammlösung mit 1 000 E/ml in 50 % igem Glycerin hergestellt, die mit Veronalpuffer auf 100 E/ml verdünnt ist.
5. 1 % ige Essigsäure (p_H 5,3) und aqua dest. zur Fällung der Euglobuline.
6. Dr. Schlütz " Mailänder Pflaster ".
7. Sterile physiologische Kochsalzlösung zur Auflösung des Fibrinogens.

II. Methodik :

Am Vorabend des Versuches wird bei einem Patienten auf die Haut des seitlichen Abdomens ein Mailänder Pflaster aufgelegt, das ungefähr 12 Stunden bei Bettruhe belassen wird. Nach dieser Zeit hat sich meistens eine sog. Kantharidenblase gebildet. Am darauffolgenden Morgen wird bei dem nüchternen Patienten der Blaseninhalt mit einer 2 ml Spritze, in der Natriumcitrat im Verhältnis 1 : 10 vorgelegt ist, abpunktiert. Gleichzeitig werden

vom selben Patienten 5 ml venöses Citratblut, ebenfalls im Verhältnis 1 : 10, abgenommen. Dieses wird bei 3 000 U/min zentrifugiert und wird zusammen mit der gewonnenen Blasenflüssigkeit im Kühlschrank bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Zur Erfassung der Faktoren des fibrinolytischen Systems wurden in der vorliegenden Untersuchung die Fibrinplattenmethode nach ASTRUP (29) und die erhitzten Platten nach LASSEN (226) verwendet, wie sie bei DEUTSCH und FISCHER (95) beschrieben sind.

1. Standardplatten nach ASTRUP :

Wir verwendeten eine 1 % ige Fibrinogenlösung für diese Platten, da sich manche Fibrinogenchargen bei der ursprünglich angegebenen Konzentration von 0,25 % spontan auflösten.

Von der 1 % igen Fibrinogenlösung wurden je 9,0 ml in eine Petrischale von 9 cm Durchmesser und ganz ebenen Boden gegossen und mit 0,2 ml Thrombin in der oben angegebenen Konzentration von 100 E/ml zur gleichmäßigen Gerinnung gebracht. Nach 45 Minuten können diese Standardplatten mit 0,03 ml der jeweils zubereiteten Testflüssigkeit beimpft werden. Je nach Größe der im Durchschnitt festgestellten Lyse kann man auf einer Platte ein oder zwei Einzelteste ausführen.

2. Erhitzte Platten nach LASSEN :

Die Platten werden mit einer 0,25 % igen Fibrinogenlösung in gleicher Weise wie oben beschrieben, hergestellt. Die Platten werden bei einer Temperatur von 85 - 90 Grad Celsius 90 Minuten erhitzt um mit Sicherheit das gesamte Plasminogen zu zerstören. Nach dem Erkalten werden die Platten mit 0,03 ml der jeweiligen Testlösung in gleicher Weise wie die Standardplatten beimpft.

Nach dem Beimpfen wurden die Standardplatten und erhitzten Platten einer Versuchsperson bei 37 Grad Celsius 20 Stunden lang inkubiert.

3. Zur Gewinnung der Euglobuline wurde die Fällung nach MILSTONE angewandt, wie sie bei DEUTSCH und FISCHER (95) angegeben ist:

Man nimmt 0,5 ml Plasma oder Blasenflüssigkeit, verdünnt es mit 7,5 ml dest. Wasser und säuert mit 0,16 ml 1 % iger Essigsäure (p_H 5,3) an. Es kommt nun zur Fällung der Euglobuline. Man zentrifugiert und gießt die Überstehende Flüssigkeit ab. Die Euglobuline am Boden des Reagenzglas werden in 0,5 ml Veronalpuffer wieder gelöst.

Mit folgenden Substanzen wurden die Testplatten beimpft :

1. Citratplasma (0,5 ml Natriumcitrat auf 5 ml Blut).
2. Kantharidenblasenflüssigkeit (0,5 ml Natriumcitrat auf 5 ml Kantharidenblasenflüssigkeit).
3. Citratplasma plus Streptokinase (0,1 ml Streptokinase mit 1 000 E/ml auf 1 ml Plasma). Diese Mischung wurde unverdünnt und im Verhältnis 1 : 100 verdünnt verwendet.
4. Kantharidenblasenflüssigkeit plus Streptokinase (0,1 ml Streptokinase mit 1 000 E/ml auf 1 ml Kantharidenblasenflüssigkeit). Diese Mischung wurde unverdünnt und im Verhältnis 1 : 100 verdünnt aufgetragen.
5. Euglobulinfraktion des Citratplasmas bzw. der Kantharidenblasenflüssigkeit.
6. Euglobulinfraktion des Plasmas bzw. der Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezusatz (0,1 ml Streptokinase mit 1 000 E/ml auf 1 ml Plasmaeuglobuline bzw. Blasenueglobuline). Diese Mischung wurde unverdünnt und im Verhältnis 1 : 100 verdünnt aufgetragen.

Die Durchführung der Versuche muß mit sterilen Geräten ausgeführt werden, da es sonst zu störenden Spontanlysen kommen kann.

Bestimmung des Plasmins :

Als Maß des aktiven Plasmins gilt die auf der erhitzten Platte durch Plasma bzw. Kantharidenblasenflüssigkeit bzw. den Euglobulinfraktionen von Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit gelöste Zone.

Bestimmung des Plasminogens :

Als Maß des vorhandenen Plasminogens gilt die von der Probe unter Zusatz von Streptokinase auf der erhitzten Fibrinplatte gelöste Zone.

Bestimmung des Aktivators :

Für das Vorhandensein von Aktivator spricht eine lytische Zone auf der Standardplatte, die mit Plasma bzw. Kantharidenblasenflüssigkeit bzw. deren Euglobulinfraktionen beimpft wurde.

Bestimmung des Proaktivators :

Die nach Zusatz von Streptokinase zum Testmaterial auf der Standardplatte gelöste Zone entspricht der vorhandenen Menge an Proaktivator, bzw. der Summe von Aktivator und Proaktivator.

III. Auswertung :

Die entstandenen Lysehöfe wurden mittels einer Millimeterpapierschablone ausgezählt (Lyseeinheiten).

Statistische Auswertung :

Jeweils Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit von einem Probanden wurden paarweise

- a) mittels Zeichentest (439) und
- b) mittels dem t - Paarvergleichstest (441) verglichen.

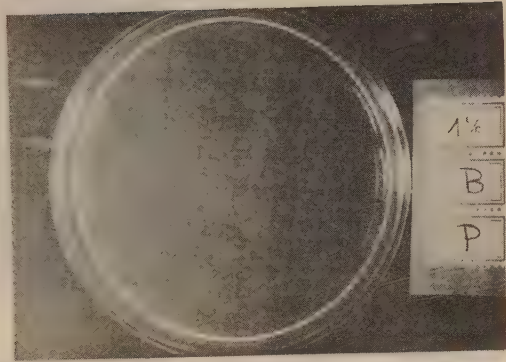
IV. Ein Beispiel für die gefundenen Lysehöfe geben die folgenden Abbildungen.

V. Ergebnis :

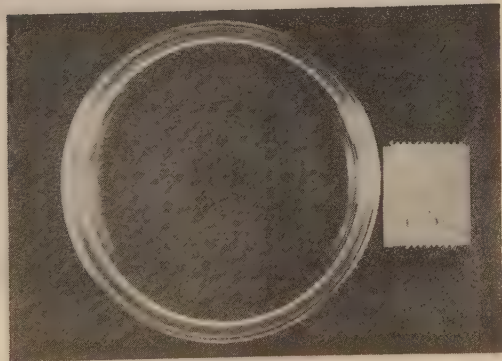
Die Größen aller gefundenen Lysehöfe wurden in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Standardplatten :
beimpft mit

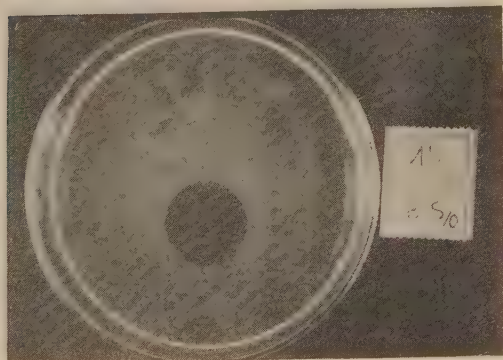
Kantharidenblasen-
flüssigkeit
und
Plasma



Plasma plus Strep-
tokinase unverd.

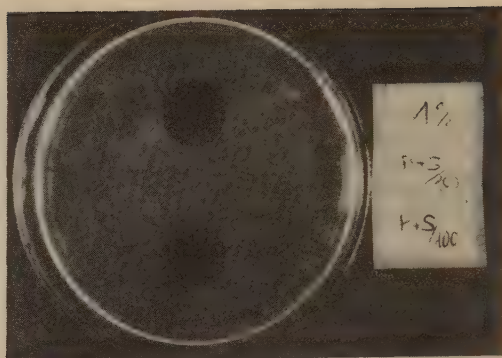


Kantharidenblasen-
flüssigkeit plus
Streptokinase un-
verd.



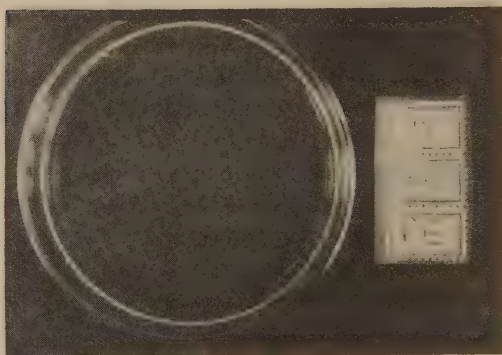
Kantharidenblasen-
flüssigkeit plus
Streptokinase verd.

Plasma plus Strep-
tokinase verd.

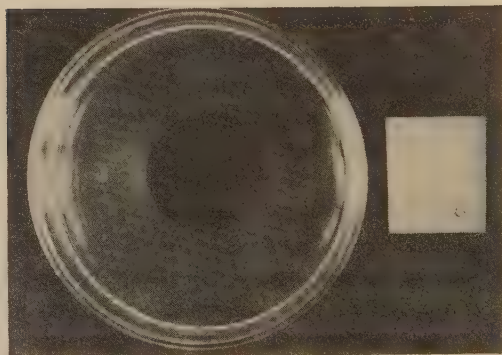


Euglobulinfraktion
der Kanthariden-
blasenflüssigkeit

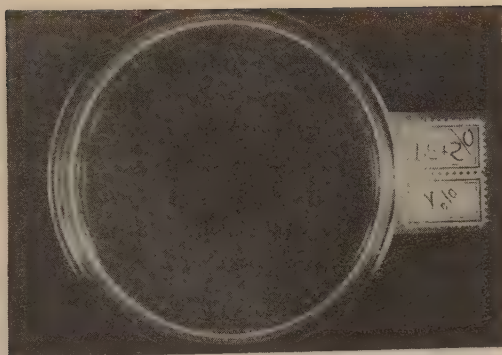
Euglobulinfraktion
des Plasmas



Euglobulinfraktion
der Kanthariden-
blasenflüssigkeit
plus Streptokinase
unverd.

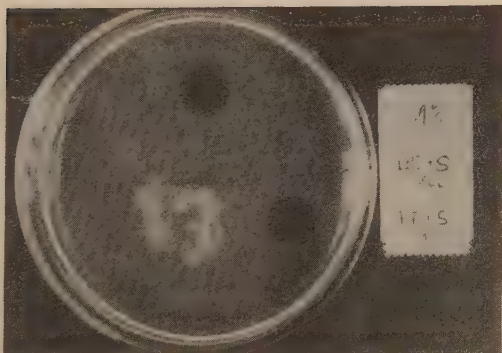


Euglobulinfraktion
des Plasmas plus
Streptokinase un-
verd.



Euglobulinfraktion
der Kanthariden-
blasenflüssigkeit
plus Streptokinase
verd.

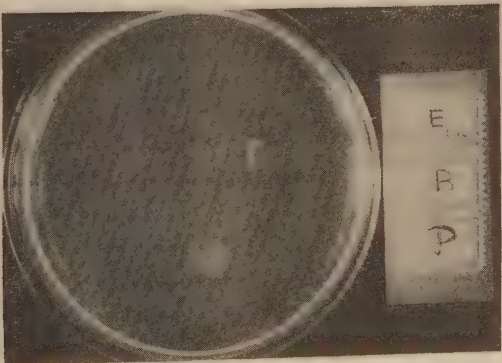
Euglobulinfraktion
des Plasmas plus
Streptokinase
verd.



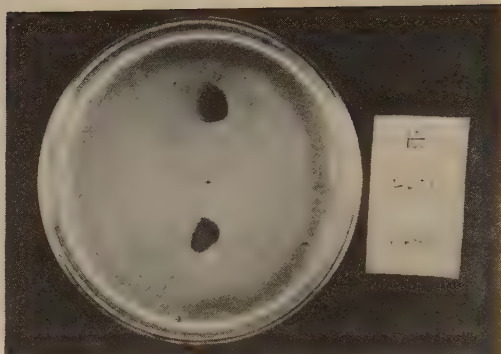
Erhitzte Platten :
beimpft mit

Kantharidenblasen-
flüssigkeit

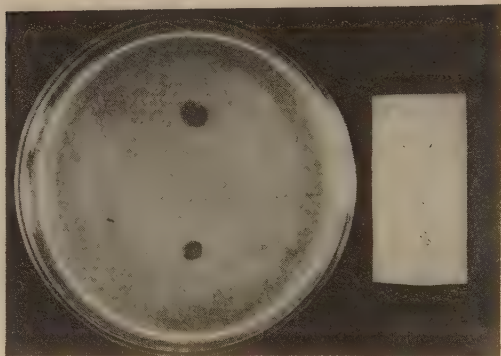
Plasma



Kanthalidenblasen-
flüssigkeit plus
Streptokinase un-
verd.



Plasma plus Strep-
tokinase unverd.

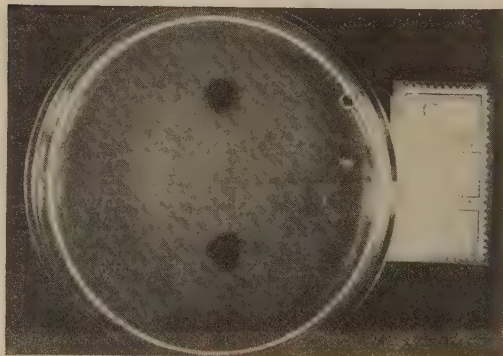


Kanthalidenblasen-
flüssigkeit plus
Streptokinase
verd.

Plasma plus Strep-
tokinase verd.

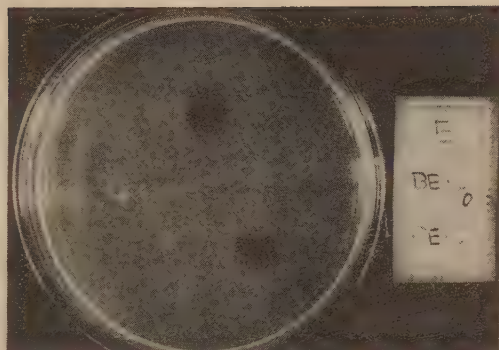
Euglobulinfraktion
der Kanthaliden-
blasenflüssigkeit

Euglobulinfraktion
des Plasmas



Euglobulinfraktion
der Kanthariden-
blasenflüssigkeit
plus Streptokina-
se unverd.

Euglobulinfraktion
des Plasmas plus
Streptokinase un-
verd.



Euglobulinfraktion
der Kanthariden-
blasenflüssigkeit
plus Streptokina-
se verd.

Euglobulinfraktion
des Plasmas plus
Streptokinase
verd.



"Übersicht der gefundenen Lysen bei allen durchgeführten Versuchen."

Tabelle 1 Standardplatten :

Z	P	B	P+S/O	B+S/O	P+S/O	B+S/100	PE	BE	PE+S/O	BE+S/O	PE+S/100	BE+S/100	S	Geschl.
1	0	0	116	272	134	458	0	0	1331	1133	109	137	273	m
2	0	0	106	519	397	450	0	0	1346	985	309	144	497	m
3	0	0	120	255	183	158	0	0	1548	1174	194	148	336	m
4	0	0	134	500	115	297	0	0	1732	1668	246	211	0	m
5	0	0	45	87	28	118	0	0	1614	1768	94	178	176	m
6	0	0	465	497	425	228	0	119	2668	1520	118	152	176	m
7	0	0	133	175	127	136	0	0	1519	1704	171	191	89	m
8	0	624	705	926	308	385	174	266	1643	1596	169	182	632	m
9	0	0	1963	1020	92	648	0	0	1614	2026	112	230	197	m
10	0	0	250	925	244	385	0	0	1640	2000	177	460	0	m
11	0	85	545	963	272	411	0	0	1800	205	205	308	0	m
12	0	0	676	546	236	270	0	0	1696	1520	270	333	126	m
13	0	0	174	428	104	270	0	0	1875	1671	371	317	104	w
14	0	0	523	432	411	238	0	0	2137	1839	405	377	37	m
15	0	0	148	291	284	339	0	0	1786	1746	252	238	56	m
16	0	0	503	716	126	350	0	0	2255	1923	247	301	439	m
17	0	0	140	627	92	385	0	0	1837	1641	247	268	0	w
18	0	0	0	900	396	214	0	0	1432	1291	83	229	16	m
19	0	0	302	388	201	290	152	4	1872	1770	210	178	74	m
20	0	0	272	543	201	113	0	0	2021	1325	143	127	100	m
21	0	0	287	403	204	160	0	0	1160	1264	200	139	0	m
22	0	0	1067	516	160	201	0	0	1705	1325	247	270	60	w
23	0	0	1110	350	708	727	0	0	2006	1516	498	361	95	w
24	0	0	545	606	507	434	0	0	1680	2069	278	553	201	w
25	0	0	779	864	590	390	0	0	2110	1995	405	289	92	w
26	0	0	628	592	643	400	0	0	2272	2072	401	257	55	w
27	0	0	1150	743	545	544	0	0	3125	1856	263	650	97	w
28	0	0	786	1300	672	604	0	0	2362	3012	540	351	35	w
29	0	0	346	551	149	134	0	0	2011	2462	298	269	98	m
30	0	0	200	400	220	238	(55)	0	1375	1665	33	180	0	m
31	0	0	128	616	210	474	0	0	1506	1661	101	162	80	w
32	0	0	274	52	52	232	0	0	1207	1608	142	197	(85)	w
33	0	0	250	603	148	212	0	0	1190	1440	115	152	0	w
34	0	0	772	820	509	501	89	0	311	1668	311	311	64	m
35	0	0	254	607	417	408	0	0	1819	1667	227	358	69	m
36	0	0	100	336	313	414	0	0	1664	1584	326	396	0	m
37	0	0	239	345	391	478	0	0	1679	1780	242	250	248	m
38	0	0	593	869	430	449	0	0	1650	1569	321	453	66	w
39	0	0	75	100	61	56	0	0	1530	1417	269	146	0	w
40	0	0	477	676	232	297	0	0	1624	1035	233	195	109	w
41	0	0	201	577	150	333	0	0	1349	1255	85	144	0	w
42	0	0	550	628	516	320	0	0	1859	1891	176	329	0	w

Zeichenerklärung :

Z = Zahl der durchgeführten Versuche

P = Plasma

B = Kantharidenblasenflüssigkeit

P+S/O = Plasma mit Streptokinasezusatz unverdünnt

B+S/O = Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezusatz
unverdünnt

P+S/100 = Plasma mit Streptokinasezusatz 1 : 100 verdünnt

B+S/100 = Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezu-
satz 1 : 100 verdünnt

PE = Plasmaeuglobulinfraktion

BE = Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit

PE+S/e = Plasmaeuglobulinfraktion mit Streptokinasezusatz
unverdünnt

BE+S/e = Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit
mit Streptokinasezusatz unverdünnt

PE+S/100 = Plasmaeuglobulinfraktion mit Streptokinasezusatz
1 : 100 verdünnt

BE+S/100 = Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssig-
keit mit Streptokinasezusatz 1 : 100 verdünnt

S = Streptokinase

m = männlich

w = weiblich

() in Klammern stehende Zahl bedeutet, daß nicht die ganze Schichtdicke der Fibrinplatte aufgelöst wurde, jedoch eine deutliche, auszählbare Aufhellung vorhanden war.

"bersicht der Befundenen Lysen bei allen durchgeführten Ver-
suchen."

Tabelle 2 erhitzte Fibrinplatten :

Z	P	B	P+S/O	B+S/O	P+S/100	B+S/100	PE	EE	EE+S/O	EE+S/O	PE+S/100	EE+S/100	S	Geschlecht
1	0	0	59	85	55	78	0	0	297	335	55	66	0	W
2	0	0	143	130	97	100	0	0	130	300	30	62	0	W
3	0	0	150	175	21	0	0	0	245	500	50	85	0	W
4	0	0	188	58	63	75	0	0	100	122	82	25	0	W
5	0	0	107	76	39	20	0	0	104	120	50	62	0	W
6	0	0	66	96	55	75	0	110	101	135	0	94	0	W
7	0	0	120	122	50	59	0	0	120	125	0	65	0	W
8	0	0	110	133	95	117	0	0	195	107	45	87	0	W
9	0	0	81	51	11	30	0	38	129	135	69	65	0	W
10	0	0	96	70	90	80	0	0	263	135	80	64	0	W
11	0	0	111	0	57	114	0	0	175	195	34	42	0	W
12	0	0	0	110	52	0	82	0	0	111	70	38	0	W
13	0	0	26	106	57	55	0	0	127	268	69	51	0	W
14	0	0	0	103	48	53	43	23	268	166	0	51	0	W
15	0	0	103	103	0	100	0	0	244	46	95	76	0	W
16	0	0	120	138	103	114	0	80	208	149	76	75	0	W
17	0	0	164	121	173	57	0	50	184	139	160	85	0	W
18	0	0	156	131	193	60	0	75	210	199	119	145	0	W
19	0	0	194	130	110	48	0	73	185	84	58	93	0	W
20	0	0	30	130	67	66	0	0	202	179	73	84	0	W
21	0	0	249	203	100	100	0	0	91	66	45	55	0	W
22	0	0	0	0	95	80	0	0	172	220	91	100	0	W
23	0	0	83	130	72	45	8	45	87	279	30	50	0	W
24	0	0	0	0	180	190	0	0	224	178	100	101	0	W
25	0	0	189	100	95	151	0	25	147	190	100	150	0	W
26	0	0	100	97	60	150	0	63	289	152	100	150	0	W
27	0	0	0	0	232	125	0	4	256	0	0	150	0	W
28	0	0	75	100	55	40	81	0	0	250	0	0	0	W
29	0	0	278	272	158	0	0	77	0	0	173	37	0	W
30	0	0	84	40	99	98	0	0	450	104	178	161	0	W
31	0	0	121	202	82	100	0	11	152	263	94	79	0	W
32	0	0	180	145	58	120	0	0	320	165	61	0	0	W
33	0	0	64	169	100	155	160	50	320	234	93	100	0	W
34	0	0	190	173	113	77	0	123	225	189	80	118	0	W
35	0	0	164	166	75	97	0	0	140	189	69	80	0	W
36	0	0	171	177	150	134	0	0	215	196	100	126	0	W
37	0	0	191	200	200	0	100	0	213	253	91	63	0	W
38	0	0	170	200	150	159	0	0	392	386	150	100	0	W
39	0	0	135	186	62	0	100	0	199	58	75	67	0	W
40	0	0	120	164	97	169	0	0	180	170	123	66	0	W
41	0	0	167	164	75	166	0	85	140	147	120	132	0	W
42	0	0	0	0	0	0	58	0	0	0	0	140	0	W

Zeichenerklärung :

Z = Zahl der durchgeführten Versuche
() = in Klammern stehende Zahl bedeutet, daß nicht die ganze Schichtdicke der Fibrinplatte aufgelöst wurde, jedoch eine deutliche, auszählbare Aufhellung vorhanden war.

P = Plasma

B = Kantharidenblasenflüssigkeit

P+S/O = Plasma mit Streptokinasezusatz unverdünnt

B+S/O = Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezusatz unverdünnt

P+S/100 = Plasma mit Streptokinasezusatz 1 : 100 verdünnt

B+S/100 = Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezusatz 1 : 100 verdünnt

PE = Plasmaeuglobulinfraktion

BE = Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit

PE+S/O = Plasmaeuglobulinfraktion mit Streptokinasezusatz unverdünnt

BE+S/O = Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezusatz unverdünnt

PE+S/100 = Plasmaeuglobulinfraktion mit Streptokinasezusatz 1 : 100 verdünnt

BE+S/100 = Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit mit Streptokinasezusatz 1 : 100 verdünnt

S = Streptokinase

m = männlich

w = weiblich

Übersicht über die Mittelwerte aller gefundenen Lysen.

Tabelle 3

Plasmin

Mittelwert

(erhitzte Platte)

P		(73)
B		(84)
PE	75	(74)
BE	53	(60)

Plasminogen

(erhitzte Platte)

P+S/O	127	(128)
B+S/O	146	(127)
PE+S/O	227	(173)
BE+S/O	176	(175)
P+S/100	-	(91)
B+S/100	-	(95)
PE+S/100	91	(82)
BE+S/100	89,5	(88)

Aktivator

(Standardplatte)

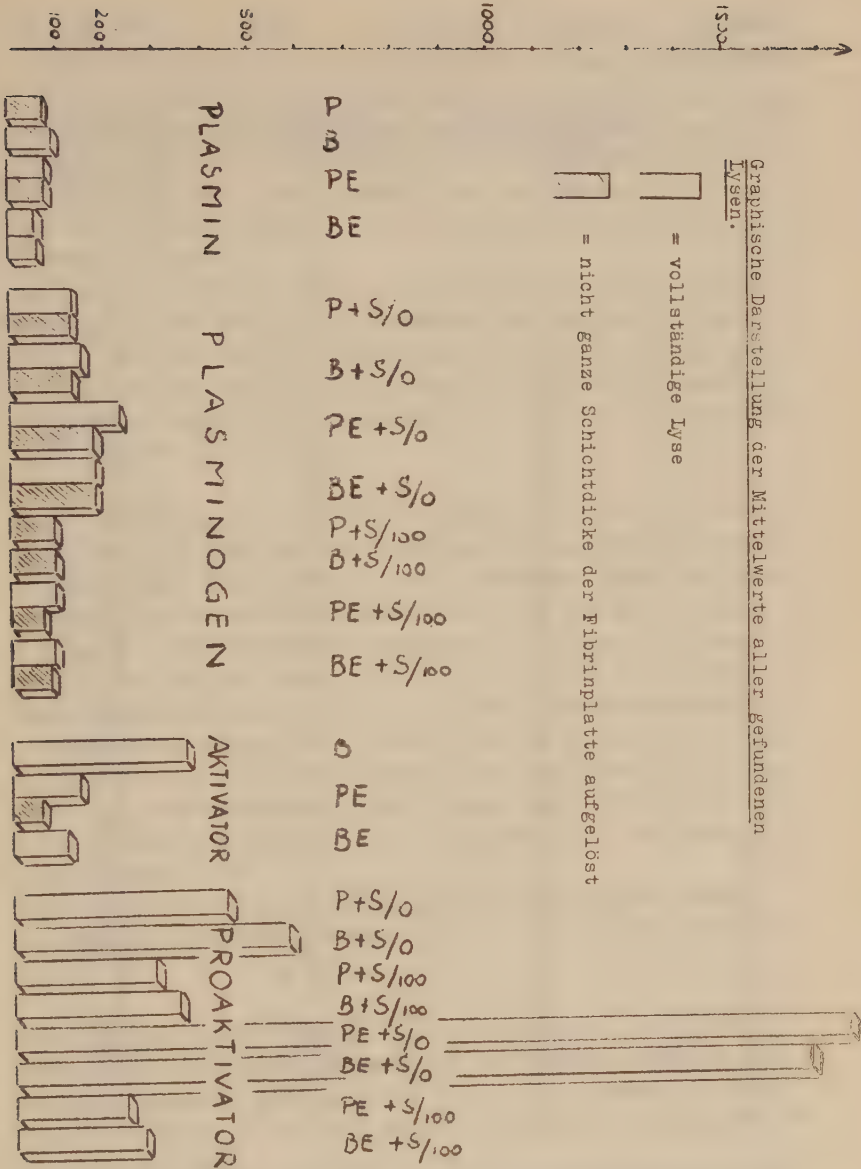
P	-	-
B	354	-
PE	138	(55)
BE	110	-

Proaktivator

(Standardplatte)

P+S/O	442
B+S/O	566
P+S/100	290
B+S/100	337
PE+S/O	1747
BE+S/O	1671
PE+S/100	236
BE+S/100	264

Graphische Darstellung der Mittelwerte aller gefundenen Lysen.



Plasmin

Tabelle 4

Plasma	Kantheriden- blasenflüssig- keit	Euglobulin- fraktion d. Plasmas	Euglobulin- fraktion d. Kantheriden- blasenflüssig- keit
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
(73)	(84)	(65)	(110)
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	(60)	(38)
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	82	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	43	(23)
Ø	Ø	(36)	(80)
Ø	Ø	Ø	(50)
Ø	Ø	(60)	(75)
Ø	Ø	(103)	(73)
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	8	45
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	(25)
Ø	Ø	Ø	(63)
Ø	Ø	Ø	(4)
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	81	77
Ø	Ø	(40)	Ø
Ø	Ø	Ø	11
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	(50)
Ø	Ø	160	(123)
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	(100)	Ø
Ø	Ø	(100)	Ø
Ø	Ø	Ø	Ø
Ø	Ø	(114)	Ø
Ø	Ø	(58)	(85)

Plasmin ließ sich nur einmal in 42 untersuchten Fällen sowohl im Plasma als auch in der Kantheridenblasenflüssigkeit nachweisen. In der Euglobulinfraktion war 5 mal eine Aktivität sowohl im Plasma wie in der Kantheridenblasenflüssig-

keit und 10 bzw. 11 mal eine schwächere Aktivität nachweisbar. Die Tatsache, daß eine starke spontane fibrinolytische Aktivität durch Plasmin niemals, weder im Plasma noch in der Kantharidenblasenflüssigkeit nachgewiesen werden konnte, spricht für ein Überwiegen der Hemmfaktoren in beiden Flüssigkeiten. Nach Ausschaltung der Hemmfaktoren durch Euglobulinfällung wird in einzelnen Fällen eine Plasminwirkung sichtbar.

Ein Vergleich der Mittelwerte läßt eine etwas höhere Aktivität im Plasma und in der Plasmaeuglobulinfraktion vermuten, eine statistische Auswertung ist wegen der geringen Zahl der Fälle nicht möglich. Auch mit dem Zeichentest ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsreihen nicht nachweisbar.

Freies Plasminogen (Tabelle 5 und 6) ist sowohl im Plasma als auch in der Kantharidenblasenflüssigkeit nachweisbar und zwar liegt der Mittelwert der gefundenen Lysen der Kantharidenblasenflüssigkeit etwas höher als der des Plasmas, was auf ein Überwiegen der Hemmfaktoren im Blut schließen läßt. Diese Annahme scheint durch die höheren Werte in der Plasmaeuglobulinfraktion gegenüber der Blaseueuglobulinfraktion bestätigt zu werden. Durch Verdünnen zeigt sich sowohl im Plasma wie in der Kantharidenblasenflüssigkeit keine Zunahme der Plasminogenaktivität. Dieses Verhalten zeigt, daß es durch das Verdünnen nicht zur Ausschaltung der Hemmfaktoren gekommen ist.

Nach dem t-Paarvergleichstest und dem Zeichentest zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsreihen.

Freie Aktivatoraktivität (Tabelle 7) fand sich in den 42 untersuchten Fällen in keinem Fall im Plasma, 2 mal in der Kantharidenblasenflüssigkeit, 4 mal in der Plasmaeuglobulinfraktion und 3 mal in der Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit.

Dieses Verhalten spricht dafür, daß die Aktivatoraktivität sowohl im Plasma als auch in der Kantharidenblasenflüssigkeit durch Hemmfaktoren unterdrückt wird. Nach Euglobulinfällung wird in insgesamt 7 Fällen eine Aktivatorwirkung

sichtbar, wobei die Aktivität in der Plasmaeuglobulinfraktion geringgradig höher erscheint als in der Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit.

Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Zahl der Fälle nicht möglich.

Plasminogen

Tabelle 5

Plasma+S/O	Blase+S/O	Plasma Eugl.+S/O	Blase Eugl.+S/O
(59)	(85)	297	335
(143)	(130)	(130)	Ø
(150)	(175)	(245)	(300)
(88)	(58)	(100)	(85)
(107)	(76)	(104)	(122)
66	(96)	(101)	(120)
(120)	(122)	(110)	(135)
(110)	(153)	(195)	(125)
(81)	(51)	(129)	(107)
(96)	(70)	(263)	(135)
(111)	Ø	(175)	(135)
Ø	110	Ø	195
26	(106)	127	111
Ø	Ø	(268)	(262)
(103)	(103)	(95)	(160)
(120)	(138)	(244)	46
(164)	(121)	(208)	149
156	131	184	139
(104)	(150)	210	199
30	(130)	(185)	84
(249)	(203)	202	179
Ø	Ø	(91)	66
Ø	Ø	172	220
83	130	87	279
Ø	Ø	224	178
(189)	100	147	(190)
(100)	(97)	289	152
Ø	Ø	(256)	(250)
75	100	Ø	Ø
278	272	450	Ø
84	40	152	104
121	202	232	263
180	145	320	165
(64)	(169)	225	234
190	173	140	189
(164)	(166)	215	196
(171)	(177)	(213)	(253)
191	Ø	410	(240)
170	200	392	386
(130)	Ø	199	58
(155)	(186)	180	170
(167)	(164)	140	147

Plasminogen

Tabelle 6

Plasma+S Blasenfl.+S Plasma Eugl.+S Blasen Eugl.+S
1 : 100 verd.1 : 100 verd.1 : 100 verd. 1 : 100 verd.

(55)	(78)	(55)	(66)
(97)	(100)	(30)	(0)
(21)	(0)	(0)	(62)
(63)	(75)	(60)	(25)
(59)	(20)	(82)	(62)
(55)	(75)	(50)	(94)
(50)	(59)	(0)	(0)
(95)	(117)	(45)	(65)
(11)	(30)	(69)	(87)
(90)	(80)	(80)	(0)
(57)	(114)	(64)	(64)
(52)	(0)	(34)	(42)
(57)	(55)	(70)	(38)
(0)	(0)	(0)	(0)
(48)	(53)	(69)	(51)
(103)	(100)	(95)	(76)
(170)	(114)	(76)	(75)
(93)	(57)	(160)	(65)
(110)	(48)	(119)	(145)
(67)	(66)	(58)	(93)
(100)	(100)	(73)	(84)
(95)	(80)	(45)	(55)
(116)	(84)	(91)	(100)
(72)	(45)	(30)	(50)
(180)	(190)	(100)	(101)
(95)	(151)	(100)	(150)
(60)	(150)	(100)	(150)
(232)	(125)	(0)	(0)
(55)	(40)	(73)	(137)
(158)	(0)	(178)	(161)
(99)	(98)	(94)	(79)
(62)	(100)	(61)	(0)
(58)	(120)	(93)	(100)
(100)	(155)	(80)	(118)
(113)	(77)	(69)	(80)
(75)	(97)	(100)	(126)
(150)	(134)	(91)	(63)
(200)	(0)	(150)	(100)
(150)	(159)	(75)	(67)
(62)	(0)	(57)	(66)
(87)	(169)	(123)	(132)
(75)	(106)	(120)	(140)

Proaktivator

Tabelle 8

Plasma + S unverd.		Blasenfl. + S unverd.		Plasma + S 1 : 100 verd.		Blasenfl. + S 1 : 100 verd.	
116		272	+	134		458	+
190		519	+	397		450	+
126		255	+	183		198	+
154		500	+	115		297	+
45		87	+	28		118	+
465		497	+	425	+	228	
133		175	+	127		136	+
705		926	+	308		385	+
1963	+	1020		92		648	+
250		925	+	244		385	+
545		963	+	272		411	+
676	+	546		236		236	+
174		428	+	104		270	+
523	+	492		411	+	238	
148		291	+	284		339	+
503		716	+	126		359	+
140		627	+	92		385	+
-		620		66		214	+
302		388	+	396	+	290	
272		543	+	201	+	113	
287		403	+	204	+	160	
1067	+	576		160		201	+
1110	+	350		708		727	+
545		606	+	507	+	434	
779		864	+	590	+	390	
628	+	592		643	+	400	
1150	+	743		545	+	544	
786		1300	+	672	+	604	
346		651	+	149	+	134	
200		460	+	230		238	+
128		616	+	216		474	+
150		274	+	52		232	+
250		603	+	148		212	+
772		820	+	509	+	501	
254		607	+	417	+	408	
100		336	+	313		414	+
239		345	+	391		478	+
593		869	+	430		449	+
75		100	+	91	+	56	
477		676	+	232		297	+
201		577	+	150		313	+
556		628	+	576	+	329	

Zu Tabelle 8 :

	Plasma+S unverd.	Blasenfl.+S unverd.	Plasma+S 1:100verd.	Blasenfl.+S 1:100 verd.
<u>Zeichentest</u>				
Überwiegen der Proaktivator- aktivität	7	34	15	26
Stat.Schranke ($2\alpha = 1\%$)	11	30	11	30
($2\alpha = 5\%$)	13	28	13	28
Signifikanz	++		0	

t-Test

Mittelwert	442	566	290	337
t	2,5098		1,922	
n	40		41	
Schranke				
t ($2\alpha = 5\%$)	2,0211		2,0196	
Signifikanz	+		0	

Zu Tabelle 9 :

	PE + S unverd.	BE + S unverd.	PE + S 1:100 verd.	BE + S 1:100 verd
<u>Zeichentest</u>				
Überwiegen der Proaktivator- aktivität	27	15	16	25
Stat.Schranke ($2\alpha = 1\%$)	30	12	11	30
($2\alpha = 5\%$)	28	14	13	28
Signifikanz	0		0	

t-Test

Mittelwert	1747	1671	236	264
t	1,494		1,5003	
n	41		41	
Schranke				
t ($2\alpha = 1\%$)	2,7012		2,7012	
t ($2\alpha = 5\%$)	2,0196		2,0196	
Signifikanz	0		0	

Proaktivator

Tabelle 9

PE + S unverd.		BE + S unverd.		PE + S 1 : 100 verd.		BE + S 1 : 100 verd.	
1381	+	1133		100		137	+
1346	+	985		309	+	144	
1548	+	1114		194	+	148	
1732	+	1669		246	+	211	
1614		1768	+	94		250	+
2068	+	1520		118		152	+
1519		1704	+	171		191	+
1643	+	1596		169		182	+
1614		2026	+	112		230	+
1640		2000	+	177		460	+
1800		1925	+	205		308	+
1696	+	1520		270		333	+
1875	+	1671		371	+	317	
2137	+	1839		405	+	377	
1786	+	1746		252	+	238	
2245	+	1923		250		301	+
1827	+	1641		247		268	+
1435	+	1291		83		229	+
1872	+	1770		210	+	127	
2021	+	1325		143		178	+
1160		1264	+	200	+	139	
1705	+	1325		247		270	+
2006	+	1516		498	+	361	
1680		2069	+	278		553	+
2210	+	1995		405	+	289	
3125	+	2272		401	+	257	
2075	+	1858		263		650	+
2382		3012	+	540	+	361	
2001		2462	+	298	+	269	
1375		1665	+	93	+	80	
1506		1661	+	101		162	+
1207		1608	+	142		197	+
1190		1440	+	115		152	+
1792	+	1668		311		311	=
1819	+	1667		227		358	+
1664	+	1584		326		396	+
1679		1780	+	242		250	+
1650	+	1569		321		453	+
1530	+	1417		269	+	146	
1624	+	1032		233	+	195	
1349	+	1255		85		144	+
1839		1891	+	176		329	+

ProaktivatorTabelle 10

Plasma + S unverd.	PE + S unverd.	Blasenfl.+S unverd.	BE + S unverd.
116	1381	272	1133
190	1346	519	985
126	1548	255	1114
154	1732	500	1669
45	1614	87	1768
465	2068	497	1520
133	1519	175	1704
705	1643	926	1596
1963	1614	1020	2026
250	1640	925	2000
545	1800	963	1925
676	1696	546	1520
174	1875	428	1671
523	2137	492	1839
148	1786	291	1746
503	2245	716	1923
140	1827	627	1641
-	1435	620	1291
302	1872	388	1770
272	2021	543	1325
287	1160	403	1264
1067	1705	576	1325
1110	2006	350	1516
545	1680	606	2069
779	2210	864	1995
628	3125	592	2272
1150	2075	743	1858
786	2382	300	3012
346	2001	651	2462
200	1375	460	1665
128	1506	616	1661
150	1207	274	1608
250	1190	603	1440
772	1792	820	1668
254	1819	607	1667
100	1664	336	1584
239	1679	345	1780
593	1650	869	1569
75	1530	100	1417
477	1624	676	1032
201	1349	577	1255
556	1839	628	1891

Zu Tabelle 10 :

	Plasma+S unverd.	PE + S unverd.	Blasenfl.+S unverd.	BE + S unverd.
<u>Zeichentest</u>				
Überwiegen der Proaktivator- aktivität	1	40	0	42
Stat.Schranke (2 = 1 %)	11	30	12	30
Signifikanz	++		++	

t-Test

Mittelwert	442	1747	566	1671
t	19,126		20,999	
n	40		41	
Schranke t (2 = 1 %)	2,7045		2,7012	
Signifikanz	++		++	

Zu Tabelle 11 :

	Plasma+S 1:100 verd.	PE + S 1:100verd.	Blasenfl.+S 1:100 verd.	BE + S 1:100 verd
<u>Zeichentest</u>				
Überwiegen der Proaktivator- aktivität	26	16	27	14
Stat.Schranke (2 = 5 %)	28	14	28	13
Signifikanz	0		0	

t-Test

Mittelwert	290	236	337	264
t	2,420		4,097	
n	41		41	
Schranke (2 = 1 %)	2,7012		2,7012	
(2 = 5 %)	2,0196		2,0196	
Signifikanz	+		++	

Proaktivator

Tabelle 11

Plasma + S 1:100 verd.		PE + S 1:100 verd.		Blasenfl.+S 1:100 verd.		HE + S 1:100 verd.	
134	+	100		458	+	137	
397	+	309		450	+	144	
183		194	+	198	+	148	
115		246	+	297	+	211	
28		94	+	118		250	+
425	+	118		228	+	152	
127		171	+	136		191	+
308	+	169		385	+	182	
92		112	+	648	+	230	
244	+	177		385		460	+
272	+	205		411	+	308	
236		270	+	236		333	+
104		371	+	270		317	+
411	+	405		238		377	+
284	+	252		339	+	238	
126		250	+	359	+	301	
92		247	+	385	+	268	
66		83	+	214		229	+
396	+	210		290	+	127	
201	+	143		113		178	+
204	+	200		160	+	139	
160		247	+	201		270	+
708	+	498		727	+	361	
507	+	278		434		553	+
590	+	405		390	+	289	
643	+	401		400	+	257	
545	+	263		544		650	+
672	+	540		604	+	361	
149		298	+	134		269	+
230	+	93		238	+	80	
216	+	101		474	+	162	
52		142	+	232	+	197	
148	+	115		212	+	152	
509	+	311		501	+	311	
417	+	227		408	+	358	
313		326	+	414	+	396	
391	+	242		478	+	250	
430	+	321		449		453	+
91		269	+	56		146	+
232		233	+	297	+	195	
150	+	85		313	+	144	
576	+	176		329		329	≈

Zusammenfassender Vergleich der Proaktivatoraktivität in Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit.

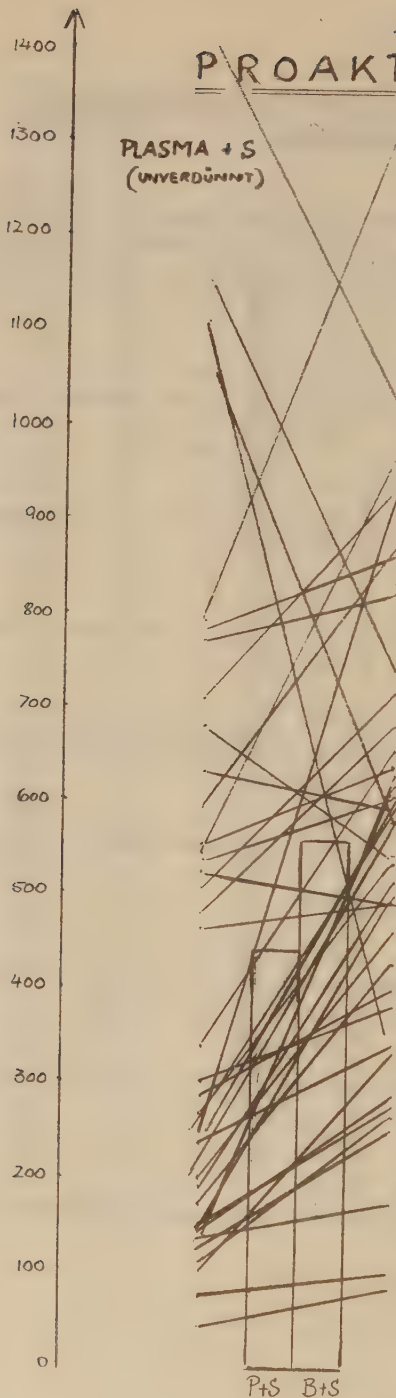
Tabelle 12

	Verdünnung	Mittelwert.	Zeichen-test.	t-Paarvergleichen
Plasma + S	keine	442		
Blasenflüssigkeit + S	keine	566	++	+
Plasma + S	1:100	290	ø	ø
Blasenflüssigkeit + S	1:100	337		
Plasma Euglob.+ S	keine	1747	ø	ø
Blasenflüssigkeit Euglob.+ S	keine	1671		
Plasma Euglob.+ S	1:100	236	ø	ø
Blasenflüssigkeit Euglob.+ S	1:100	264		
Plasma + S	keine	442		
Plasma Euglob.+ S	keine	1747	++	++
Blasenflüssigkeit + S	keine	566		
Blasenflüssigkeit Euglob.+ S	keine	1671	++	++
Plasma + S	1:100	290	ø	+
Plasma Euglob.+ S	1:100	236		
Blasenflüssigkeit + S	1:100	337	ø	++
Blasenflüssigkeit Euglob.+ S	1:100	264		

++ = Signifikanz bei 2 = 1 %

+ = Signifikanz bei 2 = 5 %

PROAKTIVATOR



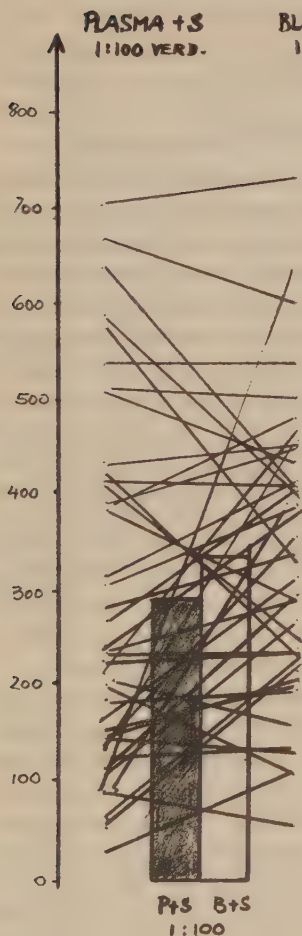
PLASMA + S
(UNVERDÜNNT)

BLASE + S
(UNVERDÜNNT)

Die Proaktivatoraktivität (Tabelle 8, 9, 10, 11 und 12) ist statistisch gesichert signifikant höher in der Kantharidenblasenflüssigkeit als im Plasma. Auch bei der hundertfachen Verdünnung zeigt sich in der Kantharidenblasenflüssigkeit ein höherer Mittelwert der Proaktivatoraktivität als im Plasma, ohne daß hierfür eine statistische Sicherung möglich war.

In den Euglobulinfraktionen liegt die Proaktivatoraktivität sowohl für Plasma als auch für Kantharidenblasenflüssigkeit um das 3-4-fache höher als im Plasma bzw. Kantharidenblasenflüssigkeit, wobei in der Plasmaeuglobulinfraktion der höhere Mittelwert gefunden wird. Die erhöhte Proaktivatoraktivität in den Euglobulinfraktionen von Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit erweist sich als statistisch signifikant. Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß durch die Euglobulinfällung sowohl im Plasma als auch in der Kantharidenblasenflüssigkeit Hemmfaktoren gegen Proaktivator ausgeschaltet werden müssen. Da nach Beseitigung der Hemmfaktoren in der Plasmaeuglobulinfraktion die

PROAKTIVATOR



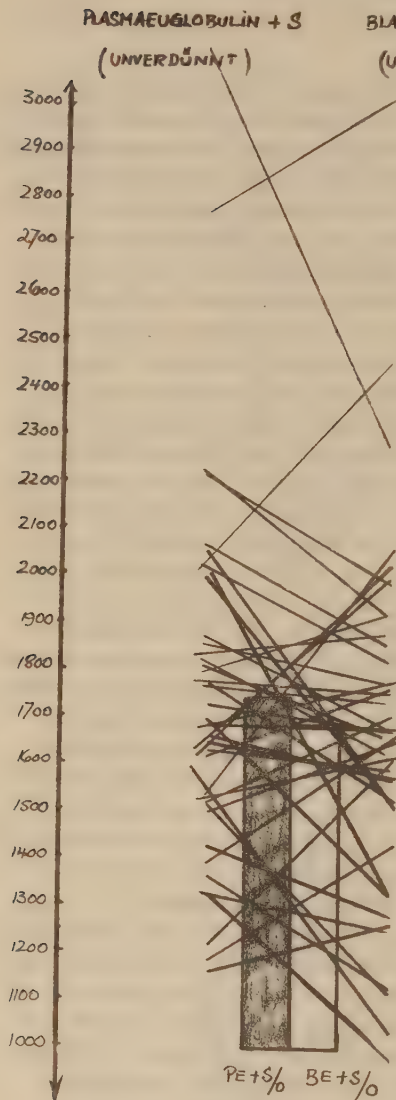
höhere Proaktivatoraktivität sichtbar wird, kann man vermuten, daß die Hemmwirkung gegen die Proaktivatoraktivität im Plasma stärker ist als in der extravasalen Flüssigkeit. Vergleicht man die Verdünnungsreihen der Euglobulinfractionen von Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit, so findet man den höheren Mittelwert der Proaktivatoraktivität in der Verdünnung der Euglobulinfraction der Kantharidenblasenflüssigkeit; dieses Ergebnis läßt sich jedoch nicht statistisch sichern. Man kann annehmen, daß das Verdünnen der Euglobulinfraction der Kantharidenblasenflüssigkeit eine weitere Ausschaltung der Hemmfaktoren verursacht.

Vergleicht man die Verdünnung des Plasmas mit der der Plasmaeuglobulinfraction bzw. die Verdünnung der Kantharidenblasenflüssigkeit mit der Verdünnung der Euglobulinfraction der Kantharidenblasenflüssigkeit, so findet man statistisch signifikant höhere Proaktivatoraktivitäten in der Verdünnung des Plasmas bzw. der Kantharidenblasenflüssigkeit.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch Verdünnen wie durch Euglobulin-

fällung Hemmfaktoren gegen den Proaktivator ausgeschaltet werden können und zwar gleichermaßen im Blut wie in der extravasalen Flüssigkeit. Die höhere Proaktivatoraktivität im Blaseninhalt als im Blut läßt sich durch einen geringeren Hemmeffekt im extravasalen Milieu erklären.

PROAKTIVATOR



Diskussion.

Die bei den vorliegenden Untersuchungen zur Bestimmung des fibrinolytischen Potentials verwandte Fibrinplattenmethode nach ASTRUP und MÜLLERTZ (29) und ihre Modifikation nach LASSEN (226) beruht im Prinzip darauf, daß das zu untersuchende Testmaterial auf die opaleszende Rinderfibrinplatte gebracht wird und dort entsprechend seiner fibrinolytischen Aktivität eine aufgehellte runde Zone (Lysishof) hervorruft. Die Größe des Lysishofes läßt sich planimetrisch bestimmen (Flächeneinheiten bzw. Lyseeinheiten). Werden mit Streptokinase versetzte Testproben auf die Fibrinplatten gebracht, so wird das Ergebnis des Testes von dem in der verwandten Rinderfibrinogen-Präparation enthaltenen Plasminogen, das ebenfalls durch das menschliche Proaktivator-Aktivatorsystem aktiviert werden kann, beeinflußt. Durch Erhitzen der Fibrinplatten nach LASSEN (226) wird das als Begleitstoff enthaltene Rinderplasminogen zerstört, so daß auf diesen Platten die Plasminaktivität bzw. bei Streptokinasezusatz zu der Testprobe der Plasminogengehalt isoliert bestimmt werden kann.

Die Verwendung von nativen (plasminogenhaltig) und erhitzten Rinderfibrinplatten nebeneinander gestattet eine Differenzierung der fibrinolytischen Faktoren in Aktivator bzw. Plasmin und bei Streptokinasezusatz in Proaktivator bzw. Plasminogen (32).

Eine Ausschaltung von Hemmfaktoren ist möglich durch Verdünnen der Testlösungen, wodurch Hemmfaktoren in einen im Vergleich zum Enzym unwirksamen Konzentrationsbereich gebracht werden, sowie auch durch Ausfällung wie bei der Euglobulinfällung nach MILSTONE (95). Diese Methode beruht auf der Erkenntnis, daß die fibrinolytischen Faktoren Euglobuline sind und in einem p_H - Bereich zwischen 5,0 und 5,4 ausfallen, während die Inhibitoren in Lösung bleiben. Die in einem neutralen Puffer aufgenommene Euglobulinfällung ist praktisch frei von Inhibitoren.

Die durch Streptokinasezusatz erhaltenen fibrinolytischen Aktivitäten sind ein Maß für die potentielle fibrinolytische Aktivität des Testsystems.

Zur Gewinnung extravasculärer Flüssigkeit wurde bei den vorliegenden Untersuchungen die Kantharidenblasenmethode gewählt. Der Inhalt der Kantharidenblase darf nicht mit der extravasculären interstitiellen Flüssigkeit, dem sog. Gewebssaft, völlig gleichgesetzt werden. Auch Lymphe kann nicht mit dem Gewebssaft völlig gleichgesetzt werden, weil Gewebe und Lymphinhalt durch die Kapillarwand der Lymphgefäße getrennt sind (354).

BARTELHEIMER (42) fand zwischen dem Eiweißgehalt des Blutsersums und dem Inhalt der Kantharidenblase, der durch Absaugen von der Blasengrundfläche nach Abtragen der Kantharidenblase gewonnen wurde, eine bestimmte Relation, deren Quotient 1,4 beträgt. Die Relation zum Gewebssaft beträgt 2,0 (gewonnen bei 100 mm Unterdruck). KÜCHMEISTER (210) konnte am Kaliumgehalt von Blut und Kantharidenblasenflüssigkeit zeigen, daß es durch den schwachen Entzündungsreiz, der zu Entstehung der Kantharidenblase führt, zu keiner Schädigung von Zellen kommt. Untersuchungen von BARTELHEIMER (41, 43), OEFF (308) und WUNDERLY und WUHRMANN (454) gestatten jedoch, aus dem Inhalt der Kantharidenblase weitgehend auf die Beschaffenheit der extravasculären interstitiellen Flüssigkeit, dem sog. Gewebssaft zu schließen, und bestätigen den

Wert der Kantharidenblasenmethode zur Gewinnung extravasculärer Flüssigkeit und zur Erfassung extravasculärer Stoffwechselsvorgänge.

Nach BARTELHEIMER (42) beträgt der Eiweißgehalt des Gewebssaftes 50 - 60 % der des Blutserums, elektrophoretisch läßt sich eine prozentual gleiche Verteilung der Globuline bei einem nur etwa um 5 % erhöhten Albumingehalt gegenüber dem Serum zeigen. OEFF (309) schätzt, daß etwa die Hälfte der extrazellulären Proteine des Körpers sich außerhalb der Blutgefäße befinden, in einem dynamischen Gleichgewicht mit den intravasalen Proteinen stehen, von denen 50 % oder mehr während eines Tages aus dem Blutstrom entweichen, sich im extravasculären Protein pool vermischen und vorwiegend über das Lymphsystem wieder ins Blut zurückkehren (101, 265).

An spezifischen Plasmaproteinen wurden in entzündlichen Exsudaten Antikörper (131, 272, 273, 344, 377) und Enzyme wie Desoxyribonuklease, Plasminogen, Peptidase, Phosphatase, Esterasen, Cholinesterase, Amylase, beta-Glucuronidase, Histaminase und Katalase gefunden (71, 135, 267, 417, 452). Von ALBRECHTSEN (8) und BLOMSTRAND (56) wurde gefunden, daß die menschliche Lymphe viel Proaktivator-Plasminogen und keine Hemmfaktoren enthält.

Das Verhalten der Gerinnungsfaktoren in der extravasculären Flüssigkeit wurde von WITTE (451) untersucht, der dort einen teilaktivierten und modifiziert ablaufenden Gerinnungsvorgang fand.

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben, daß die im Plasma nachweisbaren fibrinolytischen Faktoren auch in der extravasculären interstitiellen Flüssigkeit vorhanden sind, wobei sich die einzelnen Faktoren hinsichtlich ihrer Konzentration in der intra- und extravasculären Flüssigkeit unterschiedlich verhalten.

Eine schwache fibrinolytische Aktivität durch Plasmin ließ sich nur einmal in den 42 untersuchten Fällen im Plasma wie in der Kantharidenblasenflüssigkeit nachweisen. Dieser Befund stimmt mit den bisher gefundenen Ergebnissen überein, daß Plasmin im Blut in Form der inaktiven Vorstufe Plasminogen vorkommt (26, 27, 385, 388). Interessant ist der Nachweis von Plasmin in der extravasculären Flüssigkeit, da es bisher nur im Blut gefunden wurde (168, 385).

Jedoch sind auf Grund des einmaligen Auftretens von Plasmin in der extravasculären Flüssigkeit keine weiteren Aussagen möglich.

Die Tatsache, daß nach Ausschaltung der Hemmfaktoren durch Euglobulinfällung in 4 Fällen in der Euglobulinfraktion des Plasmas und in 3 Fällen in der Euglobulinfraktion der Kantharidenblasenflüssigkeit eine starke Plasminaktivität und in 10 bzw. 12 Fällen eine schwächere Aktivität sichtbar wird, bestätigt, daß die Plasminaktivität im normalen menschlichen Plasma (127, 146, 305, 307, 390) und, wie diese Untersuchungen zeigen, auch in der extravasculären Flüssigkeit durch Hemmfaktoren unterdrückt wird. Auf Grund der gefundenen Mittelwerte ist im Plasma bzw. der Plasmaeuglobulinfraktion die höhere Plasminaktivität gegenüber der extravasalen Flüssigkeit zu vermuten, jedoch wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht statistisch zu sichern.

Plasminogen wird im Plasma wie in der extravasculären Flüssigkeit gefunden, und zwar liegt der gefundene Mittelwert aller Lysen in der Kantharidenblasenflüssigkeit etwas höher als im Plasma. Nach Euglobulinfällung wird insgesamt und im Plasma eine größere Plasminogenaktivität sichtbar. Daraus läßt sich schließen, daß auch gegen Plasminogen Hemmfaktoren vorhanden sind, die durch Ausfällen unwirksam werden. In den Verdünnungsreihen ergeben sich für Plasma und Kantharidenblasenflüssigkeit fast gleiche Plasminogenaktivitäten.

Aktivator ließ sich im Plasma in keinem der untersuchten Fälle nachweisen, 2 mal war er in der extravasculären Flüssigkeit deutlich nachweisbar. Dieser Befund würde mit der Auffassung von MÜLLERTZ (285, 289), ASTRUP (27) und BIDWELL (52) übereinstimmen, daß der Blutaktivator nicht präformiert im Blut vorhanden ist, sondern erst durch Einwirkung von Lysokinasen aus seiner Vorstufe, dem Proaktivator gebildet wird. Schwer ist damit in Einklang zu bringen, daß sich im extravasculären Raum 2 mal eine freie Aktivatoraktivität nachweisen ließ und daß nach Euglobulinfällung 3 mal eine starke und einmal eine schwache Aktivatoraktivität im Plasma und 3 mal eine starke Aktivatoraktivität in der extravasculären Flüssigkeit vorhanden war. Dieses Verhalten läßt vermuten, daß für das Fehlen der Aktivatoraktivität im Plasma Hemmfaktoren verantwortlich sind, die durch Ausfäll-

len unwirksam werden.

Am auffälligsten ist das unterschiedliche Verhalten des Proaktivators in der intra- und extravasculären Flüssigkeit. Die Proaktivatoraktivität ist in der extravasculären Flüssigkeit signifikant höher als im Blut. Auch nach dem Verdünnen der Testlösungen ist die höhere Aktivität in der extravasculären Flüssigkeit, ohne daß dies statistisch zu sichern ist. Werden durch Euglobulinfällung die Hemmfaktoren beseitigt, so sind die Proaktivatoraktivitäten signifikant im Plasma wie in der Kantharidenblasenflüssigkeit um das 3-4-fache höher als im Plasma bzw. der extravasculären Flüssigkeit. Dabei zeigt sich jetzt die höhere Proaktivatoraktivität im Plasma, bei Verdünnung jedoch in der extravasculären Flüssigkeit.

Vergleicht man die Verdünnungsreihen von Plasma und Plasma-euglobulinfällung bzw. Kantharidenblasenflüssigkeit und Euglobulinfällung der Kantharidenblasenflüssigkeit, so finden sich für Blut und extravasculäre Flüssigkeit signifikant höhere Werte im Plasma bzw. in der Kantharidenblasenflüssigkeit und nicht in den jeweiligen Euglobulinfraktionen.

Angesichts des signifikanten Überwiegens der Proaktivatoraktivität in der extravasculären Flüssigkeit muß daran erinnert werden, daß die Existenz des Proaktivators als besonderes Protein noch umstritten ist. HEIMBURGER (168) hat auf Grund der Tatsache, daß jede Reinigung bzw. Ankonzentrierung von Plasminogen zur Mitanreicherung von Proaktivator führt (307) die Bezeichnung Proaktivator-Plasminogen-System vorgeschlagen.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß neben der signifikant höheren Proaktivatoraktivität auch die höhere Plasminogenaktivität in der extravasculären Flüssigkeit vorhanden ist. Dagegen wird nach Beseitigung der Inhibitoren durch Euglobulinfällung die höhere Proaktivator und Plasminogenaktivität im Plasma nachweisbar.

Das unterschiedliche Verhalten der fibrinolytischen Faktoren in der extravasculären Flüssigkeit läßt sich nicht allein durch eine unterschiedliche Kapillarpermeabilität für die einzelnen fibrinolytischen Faktoren erklären.

Die fibrinolytischen Faktoren, die alle den Globulinen mit einem Durchmesser von 40 - 50 Å angehören, können nach der

Theorie von PAPPENHEIMER (317, 318) mit Hilfe der " restricted diffusion ", wobei sich für den Durchtritt großer Moleküle die Beziehung zwischen Filtrationsgeschwindigkeit und Siebwirkung proportional verhält, die Kapillarmembran permeieren. Vielmehr könnte der Grund für das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Faktoren in der intra- und extravasculären Flüssigkeit in einer geringeren Konzentration der Hemmfaktoren in der extravasculären Flüssigkeit sein. Diese Annahme wird durch die höheren Aktivitätswerte im Plasma nach Ausfällen der Hemmfaktoren bestätigt.

Die Untersuchungen lassen annehmen, daß die potentielle fibrinolytische Aktivität des Organismus besonders in der extravasculären Flüssigkeit sichtbar wird.

Die in der extravasculären Flüssigkeit vorhandene geringere Konzentration an Hemmfaktoren und die Fähigkeit des Streptokinasmoleküls, das kleiner ist als Albumin, die Kapillarmembran leicht zu passieren, führt bei Streptokinasetherapie zur Aktivierung der Fibrinolyse, die im extravasculären Raum stärker sein wird als im Blut. Diese Tatsache muß für die Beurteilung der therapeutisch induzierten Fibrinolyse durch Streptokinase mit in Betrachtung gezogen werden.

Die hohe Proaktivatoraktivität der extravasculären Flüssigkeit läßt auch die Annahme diskutieren, ob Proaktivator im Gewebe gebildet bzw. gespeichert wird und erst sekundär in das Blut gelangt. TODD (430, 431) konnte in Gewebsschnitten die Lokalisation des Gewebsaktivators von Plasminogen durch Modifikation der Fibrinplattenmethode von ASTRUP und MÜLLERTZ (29) sichtbar machen. Unter experimentellen Bedingungen läßt sich durch Lysis eines Fibrinfilms zeigen, daß auf dem Endothel von Venen, Venolen und Pulmonalarterien Plasminogenaktivator vorhanden bzw. daraus freigesetzt werden kann (277, 440).

Vielleicht ist die hohe extravasculäre Proaktivatoraktivität bei der Auslösung einer spontanen fibrinolytischen Aktivität im Blut, wie sie bei vielen Krankheitszuständen beschrieben wird, mitverantwortlich, da die Proaktivatoraktivität des Plasmas normalerweise und entsprechend diesen Untersuchungen durch Hemmfaktoren unterdrückt wird.

REEG (336) fand bei der Untersuchung der fibrinolytischen Faktoren der extravasculären Flüssigkeit bei verschiedenen

Krankheitszuständen, die mit Permeabilitätsstörungen, Gerinnungsstörungen und thrombo-embolischen Ereignissen einhergehen, nur unerhebliche Abweichungen vom Verhalten der fibrinolytischen Faktoren, wie sie sich in den hier beschriebenen Untersuchungen bei normalen Probanden ergeben.

Zusammenfassung.

Es wurden die Faktoren des fibrinolytischen Systems vergleichend im Inhalt der Kantharidenblase und im Venenblut mit der Fibrinplattenmethode in 42 Fällen untersucht.

Dabei ergab sich,

1. daß die im Blut vorkommenden fibrinolytischen Faktoren auch in der extravasculären Flüssigkeit nachzuweisen sind. Die gefundenen Mittelwerte für die einzelnen fibrinolytischen Faktoren liegen in der extravasculären Flüssigkeit höher. Nach Ausschaltung der Hemmfaktoren durch Euglobulinfällung ist ihre Aktivität im Blut höher.
2. Eine Ausnahme bildet der Aktivator, der erst nach Ausschaltung der Hemmfaktoren im Plasma nachweisbar wird, während er in Einzelfällen in der Kantharidenblasenflüssigkeit in freier Form vorkommen kann.
3. Auch freies Plasmin war in einem Fall in der extravasculären Flüssigkeit nachweisbar.
4. Am auffälligsten ist das Überwiegen des Proaktivators in der extravasculären Flüssigkeit. Sie weist auf eine geringere Konzentration der Hemmfaktoren in der extravasculären Flüssigkeit hin und läßt die mögliche Bildung oder Speicherung des Proaktivators im extravasalen Raum diskutieren.

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die Konstellationen der fibrinolytischen Faktoren im extravasculären interstitiellen Raum während einer therapeutisch induzierten Fibrinolyse mit Streptokinase bei der Beurteilung der entstehenden fibrinolytischen Aktivität beachtet werden muss.

Literaturverzeichnis.

1. ABE,T. and SATO,A.: Keijo J.Med. 8 : 219 (1959).
2. ABLONDI,F.B. and HAGAN,J.J.: Comparison of certain properties of human Plasminogen and " Proactivator ". Proc.Soc.exp.Biol. Med.N.Y. 95 : 195 (1957).
3. ABOULKER,P.; SOULIER,J.P. et LARRIERU,M.J.: Syndrome hémorragique avec fibrinolyse associé au cancer de la prostate. Presse méd. 63 : 353 (1955).
4. ALBRECHTSEN,O.K.: Fibrinolytic activity of human endometrium. Acta endocrin.,Kbh. 23 : 207 (1956).
5. ALBRECHTSEN,O.K.: The fibrinolytic activity of human tissues. Brit.J.Haemat. 3 : 284 (1957).
6. ALBRECHTSEN,O.K.: The fibrinolytic agents in saline extracts of human tissues. Scand.J.clin. Lab.Invest. 10 : 91 (1958).
7. ALBRECHTSEN,O.K. and HESS-THAYSEN,J.: Fibrinolytic activity in human saliva. Acta physiol. scand. 35 : 138 (1955).
8. ALBRECHTSEN,O.K.; STORM,O. and CLAASSEN,M.: Fibrinolytic activity in some human body fluids. Scand.J.clin.Lab.Invest. 10 : 210 (1958).
9. ALBRECHTSEN,O.K.; STORM,O. and TROLLE,D.: Fibrinolytic activity in the circulating blood following amniotic fluid infusion. Acta haemat.Basel 14 : 309 (1955).
10. ALBRECHTSEN,O.K. and TROLLE,D.: A fibrinolytic system in human amniotic fluid. Acta haemat. 14 : 376 (1955).
11. ALKJAERSIG,N.: Fed.Proc. 19 : 58 (1960).
12. ALKJAERSIG,N.; FLETCHER,A.P. and SHERRY,S.: The activation with Trypsin, Urokinase and Streptokinase. J.biol.Chem. 233 : 86 (1958)

13. ALKJAERSIG, N.; FLETCHER, A.P. and SHERRY, S.: The mechanism of clot dissolution by Plasmin. J.clin.Invest. 38 : 1086 (1959).
14. ALKJAERSIG, N.; FLETCHER, A.P. and SHERRY, S.: Epsilon-aminocaproic acid : an inhibitor of Plasminogen activation. J.biol.Chem. 234 : 832 (1959).
15. ALKJAERSIG, N.; FLETCHER, A.P. and SHERRY, S.: J.clin.Invest. 41 : 917 (1962).
16. ANDERSON, H.C.; KUNKEL, A.G. and MC CARTY, M.: J.clin.Invest. 27 : 425 (1948).
17. ANDERSON, L. and NILSSON, J.M.: Effect of epsilon-n-caproic acid (epsilon-ACA) on fibrinolysis and bleeding conditions in prostatic disease. Acta chir.scand. 121 : 291 (1961).
18. ASTRUP, T.: Die Faktoren der Fibrinolyse. IV.Europ.Hämatol.Kongress, Amsterdam 1953.
19. ASTRUP, T.: Fibrinolyse und Thrombolyse. Thrombose und Embolie. I.Internat.Congr.Basel 1954, Schwabe-Basel 1955, p. 92.
20. ASTRUP, T.: Fibrinolysis in the organism. Blood 11 : 781 (1956).
21. ASTRUP, T.: The biological significance of fibrinolysis. Lancet II : 565 (1956).
22. ASTRUP, T.: Neuere Aspekte in der Blutgerinnung und der Fibrinolyse und ihren Beziehungen zur Koronarthrombose und Koronarsklerose. In: Probleme um die Koronarthrombose. Symposium an der II.Med.Univ. Klinik, Wien Juni 1957. Wien : Urban und Schwarzenberg 1958.
23. ASTRUP, T.: 4 th Internat.Congr.Biochem. Vienna 1958, Bd.X, S. 147 - 159.
24. ASTRUP, T.: Wien.Z.inn.Med. 9 : 373 (1958).
25. ASTRUP, T.: The haemostatic balance. Thromb.Diath. haem. 2 : 347 (1958).

26. ASTRUP, T.: Die Bedeutung der Fibrinolyse. In : Bauer, K.Fr.: Med.Grundlagenforschung, Bd. II, S. 198 - 221 (G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1959).
27. ASTRUP, T.: Blutgerinnung, Fibrinolyse und Wundheilung. Med. 42 : 1972 (1959).
28. ASTRUP, T. and ALBRECHTSEN, O.K.: Estimation of the Plasminogen activator and the Trypsin inhibitor in animal and human tissues. Scand.J.clin.Lab.Invest. 9 : 233 (1957)
29. ASTRUP, T. and MÜLLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch.Biochem.Biophys. 40 : 346 (1952)
30. ASTRUP, T. and PERMIN, P.M.: Fibrinolysis in the animal organism. Nature 159 : 681 (1947).
31. ASTRUP, T. and PERMIN, P.M.: Fibrinokinase and fibrinolytic enzymes. Nature 161 : 689 (1948).
32. ASTRUP, T.; PIPER, J. and RASMUSSEN, J.: Scand.J.clin.Lab. Invest. 12 : 336 (1960).
33. ASTRUP, T. and STERNDORFF, J.: Fibrinolytic activity of tissue extracts and of Trypsin. Nature 170 : 981 (1952).
34. ASTRUP, T. and STERNDORFF, J.: An activator of Plasminogen in normal urine. Proc.Soc.exp.biol. Med., N.Y. 81 : 675 (1952).
35. ASTRUP, T. and STERNDORFF, J.: A fibrinolytic system in human milk. Proc.Soc.exp.biol.Med., N.Y. 84 : 605 (1953).
36. ASTRUP, T. and STERNDORFF, J.: The Plasminogen activator in urine and the urinary trypsin inhibitor. Scand.J.clin.Lab.Invest. 7 : 239 (1955).
37. ASTRUP, T. and STERNDORFF, J.: The Plasminogen activator in animal tissue. Acta physiol.scand. 36 : 250 (1956).
38. BANG, N.U.: Electron microscopy of normal and abnormal clot structure. _Europ.Haematol.Kongr. 1961.

39. BANG, N.U.; FLETCHER, A.P.; ALKJAERSIG, N. and SHERRY, S.: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic (" fibrinolytic ") states. III. Demonstration of abnormal clot structure by electron microscopy. J.clin.Invest. 41 : 935 - 948 (1962).
40. BARGMANN, W.: Die Morphologie der Kapillaren und des Interstitiums. In: BARTELHEIMER, H. und KÜCHMEISTER, H.: Kapillaren und Interstitium. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955, S.3.
41. BARTELHEIMER, H.: Die fraktionierte Gewebssaftuntersuchung als Modell zur Beobachtung extrazellulärer Stoffwechselabläufe. In: BARTELHEIMER, H. und KÜCHMEISTER, H.: Kapillaren und Interstitium. Thieme-verlag, Stuttgart 1955, S.202.
42. BARTELHEIMER, H. und SCHWARTZKOPFF, W.: Fraktionierte Gewebssaftuntersuchung. V. Vergleichende quantitative und elektrophoretische Eiweißbestimmungen bei Normo-, Hypo- und Hyperproteinämien. Z.ges.exp.Med. 122 : 478 (1954).
43. BARTELHEIMER, H.; STEINORTH, G. und OLK, W.: Z.ges.exp.Med. 118 : 109 - 122 (1951).
44. BAYERLE, H. und KAMMHUBER, K.: Blut 4 : 78 (1958).
45. BELLER, F.K.: Antikoagulantien und Fibrinolytika. 1.Ungar.Konf.über Therapie u.pharmakol.Forschung, Budapest, April 1960.
46. BELLER, F.K. und NAGEL, W.: Thrombolyse : Eine neue Therapie thromboembolischer Erkrankungen. Med.Welt 36 und 37 (1960).
47. BELLER, F.K. und REINHARDT, V.: Untersuchungen über die Inaktivierung von Streptokinase aktiviertem Plasmin. Blut 4 : 367 (1958).
48. BENDA, L. und LOCKER, A.: Die Funktion der Kapillare im Ablauf der Entzündung. In: BARTELHEIMER, H. und KÜCHMEISTER, H.: Kapillaren und Interstitium. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955, S. 150.

49. BENNETT, H.S.; LUFT, J.H. and HAMPTON, J.C.: Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. Amer.J.Physiol. 196 : 381 - 390 (1959).
50. BENNIKE, J. and MÜLLERTZ, S.: Haemorrhagic diathesis associated with fibrinogenopenia and fibrinolysis. Acta haemat. 8 : 147 (1952).
51. BENNINGHOFF, A.: Blutgefäße und Herz. Handb.mikr. Anat.des Menschen, VI/1. Springer-Berlin 1930.
52. BIDWELL, E.: Fibrinolysis of human plasma. Biochem. J. 55 : 497 (1953).
53. BIERSTEDT, H.: Fibrinolyse. 2.Symp.Dtsch.Arbgem. Blutgerinnungsforschung, Heidelberg 1956.
54. BIERSTEDT, H.: Zschr.physiol.Chem.Bd. 129 : 164 (1957).
55. BIRO, J.; GRASZ, E.; RENYI-VAMOS, F. und RENYI-VAMOS, M.: Der Lymphtransport der Amylase. Acta physiol.Acad.Sci.Hung. 16 : 175 - 181. (1959).
56. BLOMSTRAND, R.; NILSSON, J.M. and DAHLBÄCK, O.: Scand. J.clin.Lab.Invest. 15 : 248 (1963).
57. Blutgerinnung, Trasylol, Fibrinolyse. Bayer.
58. BORGSTRÖM, ST.; MUREN, A. und ERIEL, J.: Acta chir.scand. 108 : 114 (1954).
59. BOUVIER, C.A.: Symp. über epsilon-Aminocapronsäure, Chur 1962.
60. BRAUER, R.W. and HARDENBERGH, E.: Distribution of esterase in lymph from various regions and in relation to lymphoid tissue. Amer.J.Physiol. 150 : 746 - 753 (1947)
61. BRAUN, P. und HORANYI, M.: Haemorrhagische Diathese verursacht durch Fibrinopenie bei Knochenmarkscarcinose. Folia haemat. (Leipzig) 71 : 164 (1953).

62. Ber Brief zur Thrombolyse. Behringwerk AG, Mai 1967.
63. BRINKHOUS, K.M. and WALKER, S.A.: Prothrombin and fibrinogen in lymph. Amer.J.Physiol. 132 : 666 - 669 (1941).
64. BUGARO, L. e DE CASTRO, B.: Studio sulla protidogenesi : I. Concentrazioni plasmatiche di fibrinogeno nel sangue venoso, arterioso e undollare nel soggetto normale e patologici. Haematologia (Pavia) 42 : 358 (1957).
65. CASLEY-SMITH, J.R. and FIOREY, H.W.: The structure of normal small lymphatics. Quart.J. exp.Physiol. 46 : 101 - 106 (1961).
66. CHAMBERS, R. and ZWEIFACH, B.W.: Capillary endothelial cement in relation to permeability. J.cell.comp.Physiol. 15 : 255 (1940).
67. CHAMBERS, R. and ZWEIFACH, B.W.: Caliber changes of the vessels of the capillary bed. Fed. Proc. 1 : 14 (1942).
68. CHAMBERS, R. and ZWEIFACH, B.W.: Topography and function of mesenteric capillary circulation. Amer.J.Anat. 75 : 173 - 205 (1944).
69. CHAMBERS, R. and ZWEIFACH, B.W.: Functional activity of blood capillary bed, with special reference to visceral tissue. Ann.Acad. Sci., N.Y. 46 : 683 (1946).
70. CHAMBERS, R. and ZWEIFACH, B.W.: Intercellular cement and capillary permeability. Physiol.Rev. 27 : 436 - 483 (1947).
71. CHRISTENSEN, L.R.: Streptococcal fibrinolysis : proteolytic reactions due to serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J.gen.Physiol. 28 : 363 (1945).
72. CHRISTENSEN, L.R.: J.gen.Physiol. 30 : 149 (1946).
73. CHRISTENSEN, L.R.: Methods for measuring the activity of components of the streptococcal fibrinolytic system and streptococcal Desoxyribonuclease. J.clin.Invest. 28 : 163 (1949).

74. CHRISTENSEN, L.R. and MAC LEOD, C.M.: A proteolytic enzyme of serum : characterization, activation and reaction with inhibitors. J.gen.Physiol. 28 : 559 (1945)
75. CHURCHILL, E.D.; NAKAZAWA, F. and DRINKER, C.K.: The circulation of body fluids in the frog. J.Physiol. 63 : 304 (1927).
76. CLARK, E.R. and CLARK, E.L.: Observations on living mammalian lymphatic capillaries - their relation to the blood vessels. Amer.J.Anat. 60 : 253 - 298 (1936 - 37).
77. CLARK, S.R. and CLARK, E.L.: Amer.J.Anat. 52 : 273 - 305 (1933).
78. CLIFFTON, E.E. and GROSSI, C.E.: Fibrinolytic activity of human tumors as measured by the fibrin-plate method. Cancer 8 : 1146 (1955).
79. COHN, S.J. and WARREN, E.: Fed.Proc. 19 : 59 (1960).
80. COHNSTEIN, W.: Ödem und Hydrops. Erg.Path. 3 : 563 (1897).
81. COLGAN, J.; GATES, E. and MILLER, L.L.: Serum and urinary fibrinolytic activity related to the hemorrhagic diathesis in irradiated dogs. J.exp.Med., N.Y. 95 : 531 (1952)
82. COON, W.W. and HODGSON, P.E.: Fibrinolysis in surgery patients. Surg.Gynec.Obstet. (Chicago) 95 : 717 (1952).
83. COPE, O.; BRENIZER, A.G. and FOLDERMAN, H.: Amer.J.Physiol. 137 : 69 (1942).
84. DASTRE, A.: Arch.Physiol.norm.path. 25 : 601 (1893).
85. DAVIES, M.C. and ENGLERT, M.E.: Physical properties of highly purified human Plasminogen. J.biol.Chem. 235 : 1011 (1960).
86. DENIS : J.exp.Med. 60 : 581 (1934).

87. DEUTSCH, E.: Blutgerinnungsfaktoren. Deuticke-Wien 1955, S. 179 ff.
88. DEUTSCH, E.: Fibrinolytische Maßnahmen. In: NAEGLI, Th.; MATIS, P.; GROSS, R.; RUNGE, H. und SACHS, H.W.: Die thromboembolischen Erkrankungen. F.K.Schattauer-Stuttgart 1960.
89. DEUTSCH, E.: Zum Thema Fibrinolyse. Schweiz.med. Wschr. 90 : 1252 (1960).
90. DEUTSCH, E.: Fortschritte der fibrinolytischen Therapie. Blut VII : 472 - 499 (1961
91. DEUTSCH, E. and ELSNER, P.: Pyrogens as thrombolytic agents. Clinical and experimental studies. Amer.J.Card. 6 : 420 (1960)
92. DEUTSCH, E.; ELSNER, P. und FISCHER, M.: Medikamentös induzierte Fibrinolyse. Wien.Z.inn. Med. 4 : 457 (1960).
93. DEUTSCH, E.; ELSNER, P. and MARSCHNER, J.: The mechanism of fibrinolysis induced by bacterial pyrogens. Thromb.Diath.haem. 3 : 286 (1959).
94. DEUTSCH, E. und FISCHER, M.: Medikamentös induzierte Fibrinolyse. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66 : 1012 (1960).
95. DEUTSCH, E. und FISCHER, M.: Die Wirkung intravenös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. Thromb. Diath.haem.Vol. IV, 314 : 482 - 506 (1960).
96. DEUTSCH, E. und HOHENFELLNER, R.: Fibrinolyse als Ursache einer Blutung bei Prostataresektion. Urol.int.(Basel) 11 : 183 (1961).
97. DEUTSCH, E. und MARSCHNER, J.: Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse. F.K.Schattauer-Stuttgart 1963, S. 59.
98. DEUTSCH, E. und STOCKINGER, L.: Wien.Z.inn.Med. 44 : 61 (1963).

99. DISCHE,Z.: Glycans of the lens capsule - a model of basement membranes. In: SIPERSTEIN,M.D.; COLWELL,A.R. and MEYER,K.: Small Vessel Involvement in Diabetes Mellitus. Washington, D.C.: Am.Inst.Biol.Sci. 1964.
100. DONALDSON,V.H.: Effect of Plasmin in vitro on clotting factors in plasma. J.Lab.clin. Med. 56 : 644 (1960).
101. DRINKER,C.K.: The lymphatic system. Stanford University Press (1942).
102. DRINKER,C.K. and FIELD,M.E.: The protein content of mammalian lymph and the relation of lymph to tissue fluid. Amer.J.Physiol. 97 : 32 (1931).
103. DRINKER,C.K. and YOFFEY,J.M.: Lymphatics, Lymph and Lymphoid tissue. Cambridge : Harvard Univ.Press 1941.
104. EGER,W.: Virchows Arch. 324 : 173 (1953).
105. EGER,W.: Virchows Arch. 325 : 648 (1954).
106. EGER,W. und SCHULTE,W.: Acta histochem. 1 : 60 (1954).
107. EGLI,H.: Physiologische Grundlagen der Fibrinolyse. Vorgetr. V.Hamburger Symp. über Blutgerinnung, 26.5.1962.
108. EHRICH,W.E.: Die Entzündung. In: BIELING,R.; EHRICH,W.; LETTERER,E. und ROULET,F.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956, Bd. VII/1, S. 1 - 324.
109. EICHENBERGER,E. und SCHÖNHOLZER,S.: Fibrinolyse als Form der unspezifischen Reizbeantwortung. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 62 : 200 (1956).
110. ELIAS,H.: The myth of the intercellular cement and capillary permeability. Chicago Med.School Quart. 14 : 57 - 59 (1953).

111. ELSTER, S.K.; FREEMAN, M.E. and DORFMAN, A.: Amer.J.Physiol. 56 : 429 (1949).
112. ELSTER, S.K.; FREEMAN, M.E. and LOWRY, E.: J.Pharmacol. 96 : 332 (1949).
113. EPPINGER, H.; FALTITSCHKEK, J.; KAUNITZ, H. und POPPER, H.: Über die seröse Entzündung. Klin. Wschr. 1934 : 1105 - 1137.
114. EPPINGER, H.; KAUNITZ, H. und POPPER, H.: Die seröse Entzündung, eine Permeabilitätspathologie. Wien : Springer 1935.
115. EVANS, TH.S.: Fibrinolysis in carcinoma of the lung. Proc. 6th Congr.int.Sec.Hemat. Boston 1956, N.Y. 1958, p. 587.
116. FAARVANG, H.: Relation between pituitary-adrenal system and excretion of trypsin inhibitor in urine. Proc.Soc.exp.biol. Med., N.Y. 98 : 89 (1958).
117. FAWCETT, D.W.: The fine structure of capillaries, arterioles and small arteries. In: REYNOLDS, S.R.M. and ZWEIFACH, B.W.: The Microcirculation. Symposium on Factors Influencing Exchange of Substances Across Capillary Wall. Urbana, Ill., Univ.Illinois Press, 1959, p. 1 - 27.
118. FEARNLEY, G.R.; BALMFORTH, G. and FEARNLEY, E.: Clin.Sci. 16 : 645 (1957).
119. FEARNLEY, G.R. and FERGUSON, J.: Arteriovenous difference in natural Fibrinolysis. Lancet (London) 1040 (1957).
120. FEARNLEY, G.R. and LACKNER, R.: The fibrinolytic activity of normal blood. Brit.J.Haemat. 1 : 189 (1955).
121. FERGUSON, J.H. and LEWIS, J.H.: Fed.Proc. 9 : 39 (1950).
122. FERNANDO, N.V.P. and MOVAT, H.Z.: The fine structure of the terminal vascular bed. II. The smallest arterial vessels : terminal arterioles and metarterioles. Exptl.Mol.Path. 2 : 1 - 9 (1964).

123. FERNANDO, N.V.P. and MOVAT, H.Z.: The fine structure of the terminal vascular bed. III. The capillaries. Exptl.Mol.Path. 3 : 87-97 (1964).
124. FIELD, M.E.; LEIGH, O.C.; HEIM, J.W. and DRINKER, C.K.: The protein content and osmotic pressure of blood serum and lymph from various sources in the dog. Amer.J.Physiol. 110 : 174 (1934/35)
125. FISCHBACHER, W.: Beitrag zur Fibrinolyse. Versuche in vivo und in vitro mit den Stoffen : Streptokinase (Varidase-Lederle), Plasmin (Thrombolysin Merck Sharp & Dohme), Plasminogen (Ortho), Pyrexal (Wander), epsilon-Aminocaproonsäure. Diss.Zürich. 1960.
126. FLETCHER, A.P.; ALKJAERSIG, N. and SHERRY, S.: Pathogenesis of the haemorrhagic diathesis developing during fibrinolytic states. The significance of defective fibrin polymerisation. J.clin.Invest. 38 : 1005 (1959).
127. FLETCHER, A.P.; ALKJAERSIG, N. and SHERRY, S.: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. I. Induction and effect. J.clin.Invest. 38 : 1096 (1959)
128. FLETCHER, A.P.; ALKJAERSIG, N. and SHERRY, S.: Amer.J.Med. 33 : 738 (1962).
129. FLOREY, H.W.: The transport of materials across the capillary wall. Quart.J.exp.Physiol. 49 : 117 - 128 (1964).
130. FOUNTAIN, J.R. and HOLMAN, R.L.: Acquired fibrinogen deficiency associated with carcinoma of the bronchi. Ann.intern.Med. 52 : 459 (1960).
131. FOX, J.P.: The localization and concentration of bloodborne antibodies and colloidal dye in areas of inflammation of various age. J.Immunol. 31 : 293 (1936).
132. FRALEY, E. and WEISS, L.: An electron microscopic study of the lymphatic vessels in the senile skin of the rat. Amer.J.Anat. 109 : 85 - 101 (1961).

133. FRENCH, J.E.; FLOREY, H.W. and MORRIS, B.: The absorption of particles by the lymphatics of the diaphragm. Quart.J.exp.Physiol. 45 : 88 - 103 (1960).
134. FRICK, P.G.: Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer. Acta haemat. (Basel) 16 : 11 (1956).
135. FRUTON, J.S.: On proteolytic enzymes of animal tissues; peptidases of skin, lung and serum. J.biol.Chem. 166 : 721 (1946).
136. FULTON, G.P. and LUTZ, B.R.: Neuro-motor mechanism of small blood vessels of frog. Science (Lancaster, Pa) 92 : 223 (1940).
137. GARNER, R.L. and TILLET, W.S.: Biochemical studies of the fibrinolytic activity of hemolytic Streptococci. II. Nature of the reaction. J.exp.Med. 60 : 255 (1934).
138. GEIGER, W.B.: J.Immunol. 69 : 597 (1952).
139. GIACOMAZZI, G.: Policlinico 62 : 226 (1955).
140. GREEN, J.R.: Note on the action of sodium chloride in dissolving fibrin. J.Physiol. 8 : 372 (1887).
141. GROSS, R.: Einige klinische Aspekte von Fibrinolyse und Thrombolyse. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 41 : 68 (1962).
142. GROSS, R.: Fibrinolyse und Thrombolyse. Panorama, Nov. 1962 : 4.
143. GROSS, R.: Experiment.u.therap.Fibrinolyse 71 (Stuttgart 1963).
144. GROSS, R.: Blutgerinnung und Fibrinolyse. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 44 : 1 (1964).
145. GROSS, R.; HARTL, W.; KLOSS, G. und RAHN, B.: Thrombolyse durch Infusion hochgereinigter Streptokinase. Dtsch.Med.Wschr. 85 : 2129 (1960).

146. GUEST, M.M.; DALY, B.M.; WARE, A.G. and SEEGERS, W.H.:
J.clin.Invest. 27 : 793 (1948).
147. GUEST, M.M. and WARE, A.G.: Dissolution of fibrin clots
in the presence of concentrated purified thrombin. Fed.Proc. 9 : 53
(1950).
148. HAGAN, J.J.; ABLONDI, F.B. and DE RENZO, E.C.: Purification and biochemical properties of human Plasminogen. J.biol.Chem. 235 :
1005 (1960).
149. HALPERN, B.N.: Arch.int.Pharmacodyn.therap. 68 :
339 (1942).
150. HALPERN, B.N.; BENACERRAF, B.; BIOZZI, G. et BRIOT, M.:
Presse med. 1225 (1952).
151. HALPERN, B.N. and WOOD, D.R.: Brit.Pharmacol. 5 : 510
(1950).
152. HALSE, TH.: Klin.Wschr. 24/25 : 728 (1947).
153. HALSE, TH.: Schweiz.Med.Wschr. 14 : 411 (1947)
154. HALSE, TH.: Fibrinolyse. Eine experimentelle und klinische Studie über die 4. Phase der Blutgerinnung. Editio Cantor Aulendorf 1948.
155. HALSE, TH.: Zur Wirkung des Heparins auf die Fibrinolyse. Enzymologia 12 : 376
(1948).
156. HALSE, TH.: Enzymologia XIII : 176 (1949).
157. HALSE, TH.: Heparin und Heparinoide, Dicumarol. Stuttgart 1950.
158. HALSE, TH.: Langenbecks Arch.klin.Med. 264 : 84
159. HALSE, TH.: Ergänztender Beitrag zur Aktivierung der Fibrinolyse des nativen Plasma-koagulums durch Heparin. Arch.int. Pharmacodyn. 86 : 168 (1951).

160. HALSE, TH.: Das fibrinolytische Potential. Enzymologie, Pathologie und Klinik. Med. 50/51 : 2102 (1958).
161. HALSE, TH.: Enzymologie der spontanen und therapeutisch induzierten Fibrinolyse. Z. Vit. Horm. Forsch. 11 : 47 (1960).
162. HALSE, TH. und CAROLI, G.: Ärztl. Forsch. 5 : I/147 (1951
163. HALSE, TH. und LOSSNITZER, H.: Dtsch. med. Wschr. 74 : 790 (1949).
164. HALSE, TH.; PHILIPP, K. und RUF, F.: Langenbecks Arch. klin. Med. 263 : 459 (1950).
165. HALSE, TH. und SCHMITZ, M.: Med. Klin. 44 : 857 (1949).
166. V. Hamburger Symposium über Blutgerinnung am 26.5.1962
Berliner Med. 13 : 355 - 357 (1962)
167. HEDIN, S. G.: On the presence of a proteolytic enzyme in the normal serum of a ox. J. Physiol. 30 : 195 (1904).
168. HEIMBURGER, N.: Neuere Erkenntnisse über den Mechanismus der Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinagar-Elektrophorese. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 41 : 84 (1962).
169. HEIMBURGER, N. und SCHWICK, G.: Thromb. Diath. haem. 1962 i. Druck
170. HEIMBURGER, N. und SCHWICK, G.: Die Fibrinagar-Elektrophorese. I. Mitteilung: Beschreibung der Methode. Thromb. Diath. haemorrh. 7, 516 : 432 (1962).
171. HEIMBURGER, N. und SCHWICK, G.: Die Fibrinagar-Elektrophorese. II. Mitteilung: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Streptokinase. Thromb. Diath. haemorrh. 7, 516 : 444 (1962).
172. HEIMBURGER, N. und SCHWICK, G.: " Protides of the biological fluids ", XI. Coll. Brügge 1963, Elsevier-Amsterdam 1964, p. 303.

173. HILL, L.: The capillary blood pressure. J. Physiol. 54 : 24 (1921).
174. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. 5. Aufl. (Stuttgart 1957).
175. HOLEMANS, R. and GROSS, R.: Influence of blood platelets on Fibrinolysis. Thromb. Diath. haem. 6 : 196 (1961).
176. HOLLAND, W. C. und GREIG, M. E.: Arch. Biochem. 26 : 151 (1950).
177. HOMBURGER, F.: Yale J. Biol. 17 : 479 (1945).
178. HOUGARD : Ann. Physiol. 10 : 65 (1934).
179. HUDEMANN, S.: Kolloid-Zeitschrift 92 : 189 (1940)
180. HUERLIMANN, A. und BUCHER, K.: Die Wirkung von Adrenalin auf arterio-venöse Anastomosen verschiedener Kaliber. Helv. physiol. Acta 8 : 331 (1950).
181. HUGGINS, C.; VAIL, V. C. and DAVIS, M. E.: The fluidity of menstrual blood, a proteolytic effect. Amer. J. Obstet. Gynec. 46 : 78 (1943).
182. HUTT, G. und WICK, H.: Pflügers Arch. Physiol. 258 : 311 (1954).
183. IMHOF, P.; IMHOF, M.; EICHENBERGER, E. und LAUENER, H.: Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung von Nikotinsäure. Schweiz. med. Wschr. 89 : 736 (1959).
184. JACOBY, W.: Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien. Arch. exp. Path. Pharmacol. 86 : 49 (1920).
185. JACOBY, W.: Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembran durch Hydroxylionen. Arch. exp. Path. Pharmacol. 88 : 33 (1920).

186. JOHNSON, S.A. and SCHNEIDER, C.L.: The existence of antifibrinolytic activity in platelets. Science 117 : 229 (1953).
187. JÜRGENS, J.: Die klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge. Dtsch.med.Wschr. 84 : 2285 (1959).
188. JUNG, E.G. und DUCKERT, F.: Schweiz.med.Wschr. 90 : 1239 (1960).
189. KAPPERT, A.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über arterielle Thrombogenese und Fibrinolyse. Benno Schwabe & Co, Basel-Stuttgart 1963.
190. KAULLA VON, K.N.: Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse. Schweiz.med.Wschr. 77 : 313 (1947).
191. KAULLA VON, K.N.: Beitrag zur Kenntnis des proteolytischen Fermentsystems im menschlichen Spermaplasma, Mucus cervicalis, Tubarschleimhaut und Liquor folliculi. Klin.Wschr. 32 : 468 (1954).
192. KAULLA VON, K.N.: Fibrinolytic activity induced by synthetic compounds. In vitro studies with human plasma. 8.Europ.Kongr. Haemat. Wien 1961.
193. KAULLA VON, K.N. and MAC DONALD, T.S.: The effect of heparin on components of the human fibrinolytic system. Blood 13 : 811 (1958).
194. KAULLA VON, K.N.; MAC DONALD, T.S. and TAYLOR, G.H.: The effect of heparin on fibrinolysis. J.Lab.clin.Med. 48 : 952 (1956).
195. KAULLA VON, K.N. and SHETTLES, L.B.: Relationship between human seminal fluid and the fibrinolytic system. Proc.Soc.exp.biol.Med., N.Y. 83 : 692 (1953).
196. KAULLA VON, K.N. and SHETTLES, L.B.: Thromboplastic activity of human cervical mucus and ovarian follicular and seminal fluids Fertility and Sterility, N.Y. 7 : 166 (1956).

197. KISCH,B.: Electron microscopy of the cardiovascular system. Springfield, Ill.: Thomas 1960.
198. KJELGAARD,N.O. and PLoug,J.: Urokinase. An activator of Plasminogen from human urine. II. Mechanism of Plasminogen activation. Biochim.biophys. Acta 24 : 283 (1957).
199. KLINE,D.L.: Purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). J.biol.Chem. 204 : 949 (1953).
200. KLINE,D.L.: Thromb.Diath.haem.Suppl. 1 ad VI : 121 (1961).
201. KLINE,D.L.: Proc. 9th Congr.Europ.Soc.Hematol. Lissabon 1963.
202. KLINE,D.L. and FISHMAN,J.B.: Plasmin : The humeral protease. Ann.N.Y.Acad.Sci. 68 : 25 (1957).
203. KLINE,D.L. and FISHMAN,J.B.: Purification of components of the plasmin system. Amer.J.Card. 6 : 387 (1960).
204. KLINE,D.L. and FISHMAN,J.B.: Proactivator function of human Plasmin as shown by Lysine Esterase assay. J.biol.Chem. 236,10 : 2807 (1961).
205. KLINE,D.L. and FISHMAN,J.B.: J.biol.Chem. 236 : 3232 (1961).
206. KOLLER,F.: Schweiz.med.Wschr. 90 : 1233 (1960)
207. KOWALSKI,E.: Blood 8 : 436 (1958).
208. KOWALSKI,E.: Fibrinogen derived inhibitors of blood coagulation. Thromb.Diath.haem. Suppl. ad Vol. IV : 211 (1960).
209. KOWALSKI,E.: New blood clotting factors. F.K. Schattauer-Stuttgart 1960.
210. KÜCHMEISTER,H.: Die Methoden der Kapillarpermeabilitätsprüfung und ihre klinische Anwendung. In; BARTELHEIMER,H. und KÜCHMEI-

STER, H.: Kapillaren und Interstitium. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955, S. 125.

211. KÜCHMEISTER, H. und HARMS, H.: unveröffentlicht.
212. KÜHNAU, J.: Steuerungsmechanismen für den Stoffaustausch durch die Kapillarwand. In: BARTELHEIMER, H. und KÜCHMEISTER, H.: Kapillaren und Interstitium. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955, S. 99.
213. KWAAN, H. C.: Thromb. Diath. haem. Suppl. 1 ad VI : 64 (1961).
214. LACKNER, H. and MERSHEY, C.: Brit. J. Haematol. VI, Nr. 4 (1960)
215. LANDABURU, R. H. and SEEGERS, W. H.: Further studies of prothrombin derivatives. Proc. Soc. exp. Biol. Med., N.Y. 94 : 708 (1957).
216. LANDIS, E. M.: Micro-injection studies of capillary permeability; factors in production of capillary stasis. Amer. J. Physiol. 81 : 124 (1927).
217. LANDIS, E. M.: The relation between capillary blood pressure and the rate of passage of liquid through the walls of single capillaries. Amer. J. Physiol. 81 : 492 (1927).
218. LANDIS, E. M.: Micro-injection studies of capillary permeability. II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. Amer. J. Physiol. 82 : 217 - 238 (1927)
219. LANDIS, E. M.: Micro-injection studies of capillary permeability. III. The effect of lack of oxygen on the permeability of the capillary wall to fluid and to the plasma proteins. Amer. J. Physiol. 83 : 528 - 542 (1928).
220. LANDIS, E. M.: Capillary pressure and capillary permeability. Phys. Rev. 14 : 404 (1934)
221. LANDIS, E. M.: The passage of the fluid through the capillary wall. Harvey Lect. 32 : 70

222. LANDIS, E.M.: Passage of fluid through capillary wall. Amer.J.med.Sci. 193 : 297 (1937).
223. LANDIS, E.M.: Capillary permeability and factors affecting composition of capillary filtrate. Ann.N.Y.Acad.Sci. 46 : 713 (1946).
224. LANDIS, E.M.; JONAS, L.; ANGEVINE, M. and ERB, W.: Passage of fluid and protein through human capillary wall during venous congestion. J.clin.Invest. 11 : 717 (1932).
225. LANDIS, E.M. and PAPPENHEIMER, J.R.: Exchange of substances through the capillary walls. In: HAMILTON, W.F. and DOW, Ph.: Handbook of Physiology, Amer.Physiol. Soc., Washington, D.C., Sect.2 : Circulation, Vol.II, chap.29, p.961 (1963).
226. LASSEN, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta physiol.scand. 27 : 371 (1952).
227. LATALLO, Z.; BUDZYNSKI, A.Z.; LIPINSKI, B. and KOWALSKI, E.: Proc. 9 th Congr.Europ.Soc.Hematol., Lissabon 1963.
228. LAWRENCE, J.H.; LOOMIS, W.F.; TOBIAS, C.A. and TURPIN, F.H.: Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. J.Physiol., London 105 : 197 - 204 (1946).
229. LEFEVRE, P.G.: J.gen.Physiol. 31 : 55 (1948).
230. LEFEVRE, P.G.: J.gen.Physiol. 34 : 515 (1951).
231. LEWIS, F.T.: Mathematically precise features of epithelial mosaics : observations on the endothelium of capillaries. Anat.Rec. 40 : 323 - 341 (1933).
232. LEWIS, J.H. and FERGUSON, J.H.: Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. II. Fibrinolysokinase activators for Pro-fibrinolysin. J.clin.Invest. 29 : 1059 (1950).

233. LEWIS, J.H. and FERGUSON, J.H.: Studies on a proteolytic enzyme system of the blood.
IV. Activation of profibrinolysin by serum fibrinolysokinase. Proc.Soc. exp.biol.Med., N.Y. 78 : 184 (1951).
234. LEWIS, J.H. and FERGUSON, J.H.: Studies on a proteolytic enzyme system of the blood.
V. Activation of Profibrinolysin by Trypsin. Amer.J.Physiol. 170 : 636 (1952).
235. LEWIS, J.H.; FERGUSON, J.H. and JACKSON, B.D.: Proc.Soc. exp.biol.Med., N.Y. 72 : 703 (1949).
236. LEWIS, J.H.; HOWE, A.G. and FERGUSON, J.H.: J.clin.Invest. 28 : 1507 (1949).
237. LEWIS, W.H.: Pinocytosis. Bull.Johns Hopk.Hosp. 49 : 17 - 29 (1931).
238. LEWIS, W.H.: Pinocytosis by malignant cells. Amer.J.Cancer 29 : 666 (1937).
239. LINZBACH, A.J.: Die allgemeine Pathogenese der Gefäßkrankheiten. In: RATSCHOW, M.: Angiologie, Thieme-Stuttgart 1959, p. 140 - 164.
240. LOHMANN, K.; MARKWARDT, F. und LANDMANN, H.: Thromb.Diath. haem. 10 : 424 (1964).
241. LOOMIS, T.A.: J.Lab.clin.Med. 36 : 82 (1950).
242. LOZNER, E.L.; TAYLOR, Z.E. and TAYLOR, F.M.L.: The so-called " Coagulation defect " in menstrual blood. New Engl.J.Med. 226 : 481 (1942).
243. LUFT, J.H.: The ultrastructural basis of capillary permeability. In: ZWEIFACH, B.W.: The inflammatory Process, vol.1, chap.3, in press.
244. LUNDQUIST, F.; THORSTEINSSON, T. and BUNS, O.: Purification and properties of some enzymes in human seminal plasma. Biochem.J. 59 : 69 (1955).
245. LUTZ, B.H.; FULTON, G.P. and AKERS, R.P.: Exp.Med. 8 : 258 (1950).

246. MAC CARRELL, J.D.; THAYER, S. and DRINKER, C.K.: The lymph drainage of the gall bladder together with observations on the composition of liver lymph. Amer.J. Physiol. 132/133 : 79 (1941).
247. MC CARTY, M.: Bacterial and Mycotic Infections of Man. 3.Aufl., p. 248 (J.B.Lippincott, Montral 1958).
248. MACFARLANE, R.G.: Fibrinolysis following operation. Lancet I : 10 (1937).
249. MACFARLANE, R.G. and BIGGS, R.: Fibrinolysis. Its mechanism and significance. Blood 3 : 1167 (1948).
250. MACFARLANE, R.G. and PILLING, J.: Observations on fibrinolysis : plasminogen, plasmin and antiplasmin content of human blood. Lancet II : 562 (1946).
251. MAC MASTER, P.D.: Conditions in skin influencing interstitial fluid movement, lymph formation and lymph flow. Ann.N.Y. Acad.Sci. 46 : 743 - 787 (1946).
252. MAJNO, G.: Ultrastructure of the vascular membrane. In: HAMILTON, W.F. and DOW, Ph.: Handbook of Physiology. Section 2 : Circulation, Vol.III, American Physiological society, Washington, D.C. 1965, p. 2293 - 2375.
253. MANNHERZ, K.H.: Med.Welt 5 : 254 (1960).
254. MARCHAND, F.: Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung). Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd.4, Abtlg.1, S. 78, Hirzel-Leipzig 1924.
255. MARKUS, G. and AMBRUS, C.M.: On the formation of different types of Plasmin by Streptokinase activation. J.biol.Chem. 235,6 : 1673 (1960).
256. MARX, R.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 58 : 528 (1952).
257. MARX, R.: Blut I : 275 (1955).

258. MARX,R.: Wirkungsweise der Fibrinolytika und Antifibrinolytika. Vorgetr. V.Hamburger Symp. über Blutgerinnung, 26.5.1962.
259. MARX,R.: Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse. F.K.Schattauer-Stuttgart 1963, S. 32.
260. MATHAY,J.; DAUMET,P.; SOULIER,J.P.; LE BOLLOCH,A.J. et
PAYET,H.: Hémorragies graves au cours d'interventions thoraciques par incoagulabilité sanguine due à la fibrinolyse. Mém.Acad.chir.Paris 76 : 977 (1950).
261. MATIS,P.: Gerinnungshemmende Maßnahmen. In: NAEGELI,TH.; MATIS,P.; GROSS,R.; RUNGE,H. und SACHS,A.W.: Die thromboembolischen Erkrankungen. F.K. Schattauer-Stuttgart 1960.
262. MAURER,F.W.; WARREN,M.F. and DRINKER,C.R.: Composition of mammalian pericardial and peritoneal fluids; studies on their protein and chloride contents, and passage of foreign substances from blood stream into these fluids. Amer.J.Physiol. 129 : 635 (1940).
263. MAYER,R.: Ann.N.Y.Acad.Sci. 52 : 1041 (1950).
264. MAYER,R. and KULL,F.C.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 66 : 392 (1947).
265. MAYERSON,H.S.: The physiologic importance of lymph. In: HAMILTON,W.F. and DOW,PH.: Handbook of Physiology, Amer.Physiol. Soc.,Washington,D.C.,Sect.2,Vol.II, chapt. 30,p. 1035 (1963).
266. MAYERSON,H.S.; WOLFRAM,C.G.; SHIRLEY,H.H.jr. and WAS-
SERMAN,K.: Regional differences in capillary permeability. Amer.J.Physiol. 198 : 155 - 160 (1960).
267. MEISTER,A.: Adenosinetriphosphatase activity of human serum. Science 106 : 167 (1947).
268. MENE,G.; SERAFINI,U.M. e MARAZZA,P.: La fibrinolisi ematica nelle leucemie. II.Progresso Medico 9 : 714. (1953).

269. MENECHINI, P.: I.Int.Tg. Thrombose und Embolie, Basel 1954, Schwabe-Basel 1955.
270. MENECHINI, P.: Fibrinolytic treatment of thrombo-embolic disease with purified bacterial pyrogens. Acta haemat. 19 : 65 (1958).
271. MENECHINI, P. and PICCINI, F.: Fibrinolytic activation of blood by nicotinic alcohol and acid. Arch.E.Maraglione patol. e clin. 14 : 69 (1958).
272. MENKIN, V.: Studies on inflammation; fixation of foreign protein at site of inflammation. J.exp.Med. 52 : 210 (1930).
273. MENKIN, V.: Studies on inflammation; isolation of factor concerned with increased capillary permeability in injury. J.exp.Med. 67 : 129 (1938).
274. MENKIN, V.: Amer.J.Physiol. 129 : 691 (1940).
275. MENKIN, V.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 77 : 592 (1951).
276. MENKIN, V.: Brit.J.exp.Path. 34 : 412 (1953).
277. MESSER, D.; CELANDER, D.R. and GUEST, M.M.: Stability of fibrin contiguous to intima of veins. Circulation Res. 11 : 832 (1962).
278. MOLTKE, P.: Investigations sur la teneur du système nerveux central en activateur de plasminogène.
VI^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Kopenhagen 1957.
279. MOON, V.H. and TERSIAKOVIC, G.A.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 79 : 63 (1952).
280. MOORE, D.H. and RUSKA, H.: Fine structure of capillaries and small arteries. J.biophys.biochem.Cytol. 3 : 457 - 462 (1957).
281. MORRIS, B.: The hepatic and intestinal contributions to the thoracic duct. Quart.J.exp.Physiol. 41 : 318 - 325 (1956).

282. MOVAT, H.Z. and FERNANDO, N.V.P.: The fine structure of the terminal vascular bed. I. Small arteries with an internal elastic lamina. Exptl. Mol. Path. 2 : 549 - 563 (1964).
283. MOVAT, H.Z. and FERNANDO, N.V.P.: The fine structure of the terminal vascular bed. IV. The venules and their perivascular cells (pericytes, adventitial cells) Exptl. Mol. Path. 3 : 98 - 114 (1964)
284. MÜLLERTZ, S.: Acta physiol. scand. 27 : 264 (1952)
285. MÜLLERTZ, S.: The action of Plasmin on fibrin and fibrinogen in blood. Acta physiol. scand. 28 : 29 (1953).
286. MÜLLERTZ, S.: Die Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems im Blut. IV. Europ. Hämatol. Kongress, Amsterdam 1953.
287. MÜLLERTZ, S.: A Plasminogen activator in spontaneously active human blood. Proc. Soc. exp. biol. Med., N.Y. 82 : 291 (1953).
288. MÜLLERTZ, S.: Components interacting in the formation of Plasminogen activator in human blood. In: I. Internat. Tg. über Thrombose und Embolie, Basel 1954, Benno Schwabe & Co 1955.
289. MÜLLERTZ, S.: Formation and properties of the activator of Plasminogen and of human and bovine Plasmin. Biochem. J. 61 : 424 (1955).
290. MÜLLERTZ, S.: Mechanism of activation and effect of Plasmin in blood. Thesis. University of Copenhagen. Acta physiol. scand. 38, Suppl. 130 (1956).
291. MÜLLERTZ, S.: Activation of Plasminogen. Ann. N.Y. Acad. Sci. 68 : 1, 38 (1957).
292. MÜLLERTZ, S.: Thromb. Diath. haem. Suppl. 1 ad VI : 142 (1960).
293. MÜLLERTZ, S.: In: Thrombolytic activity and related phenomena, p. 142. F.K. Schattauer-Stuttgart 1961.

294. MÜLLERTZ, S. and LASSEN, M.: An activator system in blood indispensable for formation of Plasmin by streptokinase. Proc.Soc. exp.Biol.Med. 82 : 264 (1953).
295. NAEGELI, Th.; MATIS, P.; GROSS, R.; RUNGE, H. und SACHS, H.W.: Die thrombo-embolischen Erkrankungen. F.K.Schattauer-Stuttgart 1960.
296. DE NICOLA, P.: Clin.ter. 19 : 11 (1960).
297. NICOLL, P.A. and WEBB, R.L.: Blood circulation in subcutaneous tissue of living bat's wings. Ann.Acad.Sci.N.Y. 46 : 697 (1946).
298. NIEWIAROWSKI, S. and KOWALSKI, E.: Antithrombin formation during proteolysis of fibrinogen. Proc. 6th Congr.Europ.Soc. Haemat.Kopenhagen 1957, Karger-Basel 1958, p. 560.
299. NIEWIAROWSKI, S.; KOWALSKI, E. et STACHURSKA, J.: Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène. Rev.Hémat. 13 : 320 (1958).
300. NIEWIAROWSKI, S.; KOWALSKI, E. and STACHURSKA, J.: Influence of fibrinogen-derived Antithrombin (Antithrombin VI) on the blood coagulation system. Acta biochim.pol. 6 : 43 (1959).
301. NIX, J.T.; FLOCK, E.V. and BOLLMAN, J.L.: Influence of cirrhosis on protein of cisternal lymph. Amer.J.Physiol. 164 : 117-118 (1951).
302. NIX, J.T.; MANN, F.C.; BOLLMAN, J.L.; GRUNDLAY, J.H. and FLOCK, E.V.: Alterations of protein constituents of lymph by specific injury to liver. Amer.J.Physiol. 164 : 119 - 122 (1951).
303. NOLF, P.: Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 10 : 275 (1913).
304. NORMAN, Ph.S.: Effect of urea and methylamine on Plasmin. Proc.Soc.exp.Biol.Med.,N.Y. 96 : 709 (1957).
305. NORMAN, Ph.S.: Studies of the Plasmin system. II. Inhibition of Plasmin by serum or plasma. J.exp.Med. 108 : 53 (1958).

306. NORMAN, Ph.S.: Fed.Proc. 19 : 62 (1960).
307. NORMAN, Ph.S.: Some aspects of the chemistry of Plasmin and its inhibitors. Amer.J. Card. 6 : 390 (1960).
308. OEFF, K. und KESSEL, I.: Untersuchungen mit radioaktiven Serumweißfraktionen. IV. Die Kinetik des Albuminaustausches zwischen Blut, Kantharidenblaseninhalte und " Gewebssaft ". Z.ges.exp.Med. 126 : 278 (1955).
309. OEFF, K. und KÖRTGE, P.: Abbau und Verteilung von J¹²¹-markiertem Albumin. Klin.Wschr. 34 : 75 (1956).
310. OLESEN, E.S.: Acta scand.pharmacol.toxicol. 15 : 307 (1959).
311. OLESEN, E.S.: Fibrinolytic activity produced in guinea-pig serum by some human body fluids and by hyaluronic acid. Scand.J.clin.Lab.Invest. 13 : 37-43 (1961).
312. OLESEN, E.S.: Scand.J.clin.Lab.Invest. 13 : 410 (1961).
313. OPIE, E.L. and BARKER, B.J.: Leucoprotease and antileucoprotease of mammals and of birds. J.exp.Med. 9 : 207 (1907).
314. PALADE, G.E.: Fine structure of blood capillaries. J.appl.Physiol. 24 : 1424 (1953).
315. PALADE, G.E.: Blood capillaries of the heart and other organs. Circulation 24 : 368 - 384. (1961).
316. PALAY, S.L. and KARLIN, L.J.: An electron microscopic study of the intestinal villus. I. The fasting animal. J.biophys.biochem.Cytol. 5 : 263 - 272 (1959).
317. PAPPENHEIMER, J.R.: Ann.Acad.Sci.N.Y. 55 : 465 (1952).
318. PAPPENHEIMER, J.R.: Passage of molecules through capillary walls. Physiol.Rev. 33 : 387 - 423 (1953).

319. PAPPENHEIMER, J.R.; RENKIN, E.M. and BORRERO, L.M.:
Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. Amer.J.Physiol. 167 : 13 - 46 (1951).
320. PERMIN, P.M.: Properties of the fibrinokinase-fibrinolysin system. Nature 160 : 571 (1947).
321. PERMIN, P.M.: The fibrinolytic activator in animal tissue. Acta physiol.scand. 21 : 159 (1950).
322. PERLICK, E.: Antikoagulantien. Leipzig 1959.
323. PHILLIPS, L.L.; SKRODELIS, V. and FUREY, C.A.: The fibrinolytic enzyme system in prostatic cancer. Cancer (Philadelphia) 12 : 721 (1959).
324. PLENK, H.: Über argyrophile Fasern (Gitterfasern) und ihre Bildungszellen. Ergebn.Anat.Entw.Gesch. 27 : 302 - 412 (1927).
325. PLOUG, J. and KJELGAARD, N.O.: Isolation of a Plasminogen activator (Urokinase) from urine. Arch.biochem.biophys. 62 : 500 (1956).
326. PLOUG, J. and KJELGAARD, N.O.: Urokinase. An activator of Plasminogen from human urine. I. Isolation and properties. Biochim. biophys. Acta 24 : 278 (1957).
327. POPJAK, G.: Nature 166 : 184 (1950).
328. RATNOFF, O.D.: J.exp.Med. 88 : 401 (1948).
329. RATNOFF, O.D.: Studies on a proteolytic enzyme in human plasma. J.exp.Med. 87 : 199 (1948).
330. RATNOFF, O.D.: Studies on a proteolytic enzyme in human plasma. VII. A fatal hemorrhagic state associated with excessive plasma proteolytic activity in a patient undergoing surgery for carcinoma of the head of the pancreas. J.clin.Invest.Cincin. 31: 521 (1952)

331. RATNOFF, O.D.: Studies on a proteolytic enzyme in human plasma. IX. Fibrinogen and Fibrin as substrates for the proteolytic enzyme of plasma. J. clin. Invest. Cincin. 32 : 473 (1953).
332. RATNOFF, O.D. and POTTS, A.M.: J. clin. Invest. 33 : 206 (1954).
333. RATNOFF, O.D.; PRITCHARD, J.A. and COLOPY, J.E.: Medical progress; hemorrhagic states during pregnancy. New Engl. J. Med. 253 : 63 (1955).
334. RASMUSSEN, J.; ALBRECHTSEN, O.K. and ASTRUP, T.: The fibrinolytic activity in the human prostate and in seminal fluid. VI^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Kopenhagen 1957.
335. RASMUSSEN, J. and SCHWARTZ, M.: Metastaserende cancer prostatae med haemorrhagisk diathese forasaget af fibrinolyse. Ugeskr. Laeg. 119 : 1086 (1957).
336. REEG, H.: Vergleichende Untersuchungen des Fibrinolyse systems im Blutplasma und in der Kantharidenblasenflüssigkeit bei verschiedenen Krankheitsgruppen. Inaugural-Diss. Erlangen 1964.
337. RENKIN, E.M.: Capillary permeability to lipid-soluble molecules. Amer. J. Physiol. 168 : 538 - 545 (1952).
338. RENKIN, E.M.: Capillary and cellular permeability to some compounds related to antipyrine. Amer. J. Physiol. 173 : 125 - 130 (1953).
339. RENKIN, E.M.: Capillary permeability and transcapillary exchange in relation to molecular size. In: REYNOLDS, S.R.M. and ZWEIFACH, B.W.: The Microcirculation. Urbana, Univ. Ill. Press 1959, p. 28 - 46.
340. RENKIN, E.M. und PAPPENHEIMER, J.R.: Wasserdurchlässigkeit und Permeabilität der Kapillärwände. Ergeb. Physiol. Biol. Chem. exp. Pharmacol. 49 : 59 - 126 (1957)

341. DE RENZO, E.C.: Thromb. Diath. haem. Suppl. 1 ad VI :
134 (1961).
342. RIFE, U. and SHULMAN, S.: Fed. Proc. 19 : 59 (1960).
343. RIGDON, R.H.: Surgery 8 : 839 (1940).
344. RIGDON, R.H.: Localization and concentration of
staphylococcus antitoxin in areas
of rabbit skin. J. Lab. clin. Med. 27 :
37 (1941).
345. RISSEL, E.: Die klinische Bedeutung der Kapil-
larpermeabilität unter Berücksich-
tigung des Eppinger'schen inneren
Kreislaufs. In: BARTELHEIMER, H. und
KÜCHMEISTER, H.: Kapillaren und In-
terstitium. Thieme-Verlag, Stutt-
gart 1955, S. 118.
346. RODNEY, G.R.; SWANSON, A.L.; WHEELER, L.M.; SMITH, G.N.
and WORREL, C.S.: J. biol. Chem. 183 : 739 (1950).
347. RÖSSLE, R.: Über die serösen Entzündungen der
Organe. Virchows Arch. 311 : 252
(1944).
348. ROSEMAN, M.: Über Fibrinolyse. V. Mitteilung.
Biochem. Zschr. 287 : 26 (1936).
349. ROTHENBERG, M.A.: Biochim. biophys. acta 4 : 96 (1950).
350. ROTHSTEIN, A. und MEYER, R.: J. cell. comp. Physiol. 32 :
77 (1948).
351. ROTHSTEIN, A. und MEYER, R.: J. cell. comp. Physiol. 34 :
1 (1949).
352. ROTHSTEIN, A. und MEYER, R.: J. cell. comp. Physiol. 38 :
245 (1951).
353. ROUS, P.; GILDING, H.P. and SMITH, F.: Gradient of vascu-
lar permeability. J. exp. Med. 51 :
807 (1930).
354. RUSZNAK, J.; FÖLDI, M. und SZAB, G.: Physiologie und
Pathologie des Lymphkreislaufs.
Jena : Gustav Fischer 1957.

355. SACKS, J.: Gold Spring Harbour Symp. Quant. Biol. 13 : 180 (1948).
356. SAILER, S.: Über die Wirkungsweise der Nikotinsäure auf Blutgerinnung und Fibrinolyse. Wien.Z.inn.Med. 41 : 307 (1960).
357. SANDRITTER, W.: Die Morphologie der Thrombolyse. Verh. 8. Kongr. Europ. Ges. Hämat., Wien 1961.
358. SANDRITTER, W. und BERGERHOF, H.E.: Frankf. Z. Path. 65 : 127 und 330 (1954).
359. SANDRITTER, W.; BERGERHOF, H.E. und KROKER, R.: Frankf. Z. Path. 65 : 342 (1954).
360. SANDRITTER, W.; HUPPERT, M. und SCHLÜTER, G.: Klin. Wschr. 36 : 651 (1958).
361. SAWYER, W.D.; FLETCHER, A.P.; ALKJAERSIG, N. and SHERRY, S.: Studies on the thrombolytic activity of human plasma. J. clin. Invest. 39 : 426 (1960).
362. SCARDI, F. et al.: Gazz. int. Med. Chir, LXIV : 8 (1959).
363. SCHADE, H. und CLAUSSEN, F.: Zschr. klin. Med. 50 : 363 (1924).
364. SCHOBER, K.L. und HÖRNING, J.: Bruns' Beitr. Klin. Chir. 197 : 257 (1958).
365. SCHMITZ, A.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 244: 89 (1936).
366. SCHNIDER, Th.: Behandlung thrombo-embolischer Erkrankungen mit Streptokinase. Praxis 53, 37 : 1206 - 1211 (1964).
367. SCHROEDER, W.: Die Bedeutung haemodynamischer Faktoren für den Stoffaustausch durch die Kapillarwand. In: BARTELHEIMER, H. und KÜCHMEISTER, H.: Kapillaren und Interstitium. Thieme-Stuttgart 1955, S. 65.

368. SCHROEDER, W. und ANSCHUETZ, H.F.: Die Wirkung von Acetylcholin, Adrenalin und Histamin auf die Durchblutung von Kapillaren und arteriovenösen Anastomosen in der vorderen Extremität des Hundes. Z.Biol. 103 : 395 (1950).
369. SCHULZ, F.H. und NOBLOCH, H.: Über den klinischen Wert der Fibrinolysebestimmung. III. Mitteilung : Fibrinolysebestimmung bei Tumoren, Leukämien und Retikulosen. Münch.med.Wschr. 96 : 1534 (1954).
370. SCHULTZE, H.E.; HEIDE, K. und HAUPT, H.: Klin.Wschr. 40 : 427 (1962).
371. SCHULTZE, H.E.; HEIMBURGER, N.; HEIDE, K.; HAUPT, H.; STÖRIKO, K. und SCHWICK, H.G.: Preparation and characterization of alpha-1-trypsin inhibitor and alpha-2-plasmin inhibitor of human serum. IX.Congr.Europ.Ges. Hämat., Lissabon 1963, Karger-Basel 1964, p. 1315.
372. SCHWARTZKOPFF, W.: Z.ges.exp.Med. 133 : 583 - 594 (1960).
373. SCHWICK, H.G.: Immunochemistry of Fibrinogen. Gleneagles Conference on Blood Coagulation, Int.Committee on Blood Clotting Factors, July 1963.
374. SCHWICK, H.G.: Biochemie der Fibrinolyse. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 44 : 103 (1964).
375. SCHWICK, H.G.; KRANZ, Th.; SCHMIDTBERGER, R. und STÖRIKO, K.: IX.Congr.Europ.Ges.Hämat., Lissabon 1963 .
376. SCHWICK, H.G.; KRANZ, Th.; SCHMIDTBERGER, R. und STÖRIKO, K.: Behringwerk-Mitteilungen, Heft 43 : 1346 (1964).
377. SEEGAL, B.C. and SEEGAL, D.: Local organ hypersensitivity; indirect method for its production in rabbit eye. J.Immunol. 25 : 221 (1953).
378. SEEGERS, W.H.; LANDABURU, R.H. and JOHNSON, J.F.: Thrombin-E as a fibrinolytic enzyme. Science 131 : 726 (1960).

379. SEEGERS, W.H.; NIEFT, M.S. and VANDENBELT, J.M.: Decomposition products of fibrinogen and fibrin. Arch.Biochem.Biophys. 7 : 15 (1943).
380. SEEGERS, W.H.; SHEPARD, R.S. and LANDABURU, R.H.: Ultra-centrifugation of acetylated thrombin. Thromb.Diath.haem. 4 : 299 (1960).
381. SELYE, H.: Textbook of Endocrinology, Endocrinologica (Montreal 1947).
382. SERAFINI-CESSI, F.: Sperimentale 109 : 535 (1959).
383. SHERRY, S.: The fibrinolytic activity of Streptokinase activated human Plasmin. J.clin.Invest. 33 : 1054 (1954).
384. SHERRY, S.: In: DEUTSCH, E.: Blood clotting factors. Proc.IV th Intern.Congr.Biochemistry.Vienna 1958 : 142, Pergamon Press 1959 (New York, Paris, Los Angeles).
385. SHERRY, S.: Fibrinolyse und klinische Medizin. Triangel, Bd.VI, 8 : 294 (1965).
386. SHERRY, S.: Fibrinogenmangel, Fibrinolyse und Thrombolyse. Das Med.Prisma 2 (1967)
387. SHERRY, S. and ALKJAERSIG, N.: Biochemical, experimental and clinical studies of proteolytic enzymes with particular reference to the fibrinolytic enzyme of human plasma. Ann.N.Y.Acad.Sci. 68 : 1,52 (1957).
388. SHERRY, S. and ALKJAERSIG, N.: Studies on the fibrinolytic enzyme of human plasma. Thromb. Diath.haem.(Stuttgart) 1 : 264 (1957)
389. SHERRY, S.; ALKJAERSIG, N. and FLETCHER, A.P.: Vox Sang. (Basel) 3 : 61 (1958).
390. SHERRY, S. and FLETCHER, A.P.: Proteolytic enzymes : a therapeutic evaluation. Clin.Pharm. Therap. 1 : 202 (1960).
391. SHERRY, S.; FLETCHER, A.P. and ALKJAERSIG, N.: Ann.intern. Med. 50 : 560 (1959).

392. SHERRY,S.; FLETCHER,A.P. and ALKJAERSIG,N.: Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. Physiol.Rev. 39 : 343 (1959).
393. SHEPARD.: Fed.Proc. 13 : 135 (1954).
394. SHULMAN,S.: Further purification of human Plasminogen. Fed.Proc. 18 : 323 (1959).
395. SHULMAN,S.; ALKJAERSIG,N. and SHERRY,S.: Physiochemical studies on human Plasminogen (Profibrinolysin) and Plasmin (Fibrinolysin). J.biol.Chem. 233 : 91 (1958).
396. SHULMAN,S. and RIFE,U.: IX. Annual Symp. on Blood (1961) Thromb.Diath.haem. 5 : 606 (1961).
397. SJOERDSMA,A. and NILSSON,J.M.: Aliphatic amine compounds as inhibitors of plasminogen activation. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 103 : 533 (1960).
398. SMITH,F. and ROUS,P.: The gradient of vascular permeability. IV. The permeability of the cutaneous venules and its functional significance. J.exp.Med. 54 : 499 (1931).
399. SMITH,O.W. and SMITH,G.V.S.: A fibrinolytic enzyme in menstruation and late pregnancy toxemia. Science 102 : 253 (1945).
400. SOULIER,J.P.; ALAGILLE,D. et LARRIERE,M.J.: Modifications " in vivo " des facteurs de coagulation dans les fibrinolyse. Valeur du déficit en proaccélélerine pour le diagnostic des protéolyse frustes ou latentes. Sem.Hôp. Paris 31,7 : 359 (1956).
401. SOULIER,J.P.; MATHEY,J.; LE BOLLOCH,A.G.; DAUMET,P. et FAYET,H.: Syndrome hémorragique mortels avec incoagulabilité totale par defibrinate et avec fibrinolyse. I. Au course des exereses pulmonaires. Rev.Hémat. 7 : 30 (1952).
402. SPEIDEL,E. and LAZAROW,A.: Chemical composition of glomerular basement membrane material in diabetes. Diabetes 12 : 355 (1963).

403. SPEIDEL, E. and LAZAROW, A.: Chemical composition of glomerular basement membrane material in diabetes. In: SIPERSTEIN, M.D.; COLWELL, A.R. and MEYER, K.: Small Vessel Involvement in Diabetes Mellitus, Washington, D.C. Am. Inst. Biol. Sci. 1964.
404. SPIEGELMANN, S.; KAMEN, M.D. und SUSSMANN, M.: Arch. Biochem. 18 : 469 (1948).
405. STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. (S. Karger, Basel 1962), S. 170.
406. STARLING, E.H.: Contributions to the physiology of lymph secretion. J. Physiol. 14 : 131 (1893).
407. STARLING, E.H.: The influence of mechanical factors on lymph production. J. Physiol. 16 : 224 (1894).
408. STARLING, E.H.: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J. Physiol. 19 : 312 (1895/96).
409. STARLING, E.H.: The fluid of the body. Herter Lect. Keener & Co-Chicago 1909, S. 70.
410. STEFANINI, M. and DAMESHEK, W.: The hemorrhagic disorders. Grune & Stratton-New York 1955.
411. STEFANINI, M. and MURPHY, J.S.: Human platelets as source of antifibrinolysin. J. clin. Invest. 35 : 355 (1956).
412. STEICHELE, D.F. und HERSCHLEIN, H.J.: Med. Welt 1961, S. 2170
413. STEINMANN, B. und SCHAFROTH, H.J.: Zur Nikotinsäurebehandlung cerebrovasculärer Erkrankungen, insbesondere der Hemiplegie. Therap. Umschau 16 : 147 (1959).
414. STÖRIKO, K. und SCHWICK, H.G.: XI. Coll. " Protides of the biological fluids ", Brügge 1963, Elsevier-Amsterdam 1964, p. 411.
415. STORM, O.: Fibrinolytic activity in human tears. Scand. J. clin. Lab. Invest. 7 : 55 (1955).

416. Streptase. Behringwerk AG.
417. SURGENOR, D.M.; HUNTER, M.J. and BROWN, R.K.: Blood cells and plasma proteins. New York : Acad. Press Inc. 1953, p. 315.
418. SWAN, H.T.; WOOD, K.F. and OWEN, D.: Dangerous bleeding associated with carcinoma of prostate. Brit. med. J. I : 496 (1957).
419. TAGNON, H.J.: Arch.int.Pharmacodyn.therap. 51 : 472 (1941).
420. TAGNON, H.J. and PETERMAN, M.L.: Activation of proplasmin by a tissue fraction. Proc.Soc.exp. biol.Med., N.Y. 70 : 359 (1949).
421. TAGNON, H.J.; DAVIDSON and TAYLOR.: J.clin.Invest. 21 : 525 (1947).
422. TAGNON, H.J.; SHULMAN, P.; WHITMORE, W.F. and KRAVITZ, S.C.: The hemorrhagic syndrome of metastatic prostatic cancer and its treatment. J.clin.Invest. Gincin. 31 : 666 (1952).
423. TAGNON, H.J.; WHITMORE, W.F. and SHULMAN, N.R.: Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate. Cancer (New York) 5 : 9 (1952).
424. TAGNON, H.J.; WHITMORE, W.F.; SHULMAN, P. and KRAVITZ, S.C.: Significance of fibrinolysis occurring in patients with metastatic cancer of the prostate. Cancer (Philadelphia) 6 : 63 (1953).
425. TANNENBERG, J.: Bau und Funktion der Blutkapillaren. Frankf.Z.Path. 34 : 1 (1926).
426. THESSARI, L.: Hämatologenkongress Genua 1960.
427. THOMAS, W.R. and SEEGER, W.H.: Biochim.biophys. Acta (Amsterdam) 42 : 556 (1960).
428. TILLET, W.S. and GARNER, R.L.: The fibrinolytic activity of hemolytic Streptococci. J.exp. Med. 58 : 485 (1933).

429. TILLET, W.S.; JOHNSON, A.J. and MC CARTY, W.R.: The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. J.clin.Invest. 34 : 169 (1934).
430. TODD, A.S.: Fibrinolysis autographs. Nature 181 : 494 - 496 (1958).
431. TODD, A.S.: The histological localization of fibrinolysin activator. J.Path.Bact. 78 : 281 - 283 (1959).
432. TODD, A.S.: Thromb.Diath.haem.Suppl. 1 ad VI : 75 (1961).
433. TOMASHEFSKI, J.F.; CLARK, R.F. and CHINN, H.I.: Fed.Proc. 12 : 144 (1953).
434. TROLL, W. and SHERRY, S.: The activation of human Plasminogen by Streptokinase. J.biol. Chem. 213 : 881 (1955).
435. UNGAR, G.: Lancet II : 742 (1952).
436. UNGAR, G.: Rev.Canad. de Biol. 12 : 253 (1953).
437. UNGAR, G. and MIST.: J.exp.Med. 90 : 39 (1949).
438. UNNA, P.: Viertelj.-Schr.Derm.u.Syph.Wien 3 (1878).
439. VAN DER WAERDEN, B.L. und NIEVERGELT, E.: Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben. Springer-Verlag, Berlin 1956.
440. WARREN, B.A.: Fibrinolytic properties of vascular endothelium. Brit.J.exp.Path. 44 : 365 - 372 (1963).
441. WEBER, E.: Grundriss der biologischen Statistik. Jena 1964.
442. WEINER, M.; DE CRINIS, K.; REDISCH, W. and STEELE, J.M.: Influence of some vasoactive drugs on fibrinolytic activity. Circulation 19 : 845 (1959).

443. WEINER, M.; REDISCH, W. and STEELE, J.M.: Occurrence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid. Proc.Soc.exp.Biol.Med., N.Y. 98 : 755 (1958).
444. WELLS, H.G.: Concentration and osmotic pressure of proteins in blood serum and in lymph from lacteals of dog. Amer.J. Physiol. 101 : 421 (1932).
445. WERLE, E. und TRAUSCHOLD, J.: ref. im Chem.Zbl. 132 : 15849 (1961).
446. WHITE, J.C.; FIELD, M.E. and DRINKER, C.K.: On protein content and normal flow of lymph from foot of dog. Amer.J.Physiol. 103 : 34 (1933).
447. WILLIAMS, J.R.B.: The fibrinolytic activity of urine. Brit.J.exp.Path. 32 : 530 (1951).
448. WITTE, S.: Die biologische Bedeutung der Blutgerinnung beim Menschen. In: BAUER, K.Fr Medizin.Grundlagenforschung, Bd.III G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, S. 523 f.
449. WITTE, S.: Die Blutstillung. In: NAEGELI, Th.; MATIS, P.; GROSS, R.; RUNGE, H. und SACHS, A.W.: Die thromboembolischen Erkrankungen, F.K.Schattauer-Stuttgart 1960.
450. WITTE, S.: Indikationen und praktische Ausführung der fibrinolytischen Behandlung mit Streptokinase. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 44 : 33 - 57 (1964).
451. WITTE, S. und BRESSEL, D.: Über die Gerinnungsfaktoren in der Cantharidenblasenflüssigkeit. Dtsch.Arch.klin.Med.Bd. 205 : 200 - 212 (1958).
452. WROBLEWSKI, F. and BODANSKY, O.: Presence of desoxyribonuclease activity in human serum. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 74 : 443 (1950).
453. WUHRMANN, F.: Schweiz.med.Wschr. 38 : 937 (1952).

454. WUNDERLY, CH. und WUHRMANN, E. P.: Plasma (Milano) 1 :
27 (1953).
455. YOFFEY, J. M. and COURTICE, F. C.: Lymphatics, Lymph and
Lymphoid Tissues. (2 nd ed.) Cam-
bridge Mass. Harvard Univ. Press
1956, pp. 87 - 238.
456. ZIMMERMANN, K. W.: Der feinere Bau der Blutkapillaren.
Z. Anat. 1. Abtlg. 68 : 29 (1923).
457. ZWEIFACH, B. W.: Rev. Physiol. 10 : 225 (1948).
458. ZWEIFACH, B. W.: Meth. med. Res. (Chicago) 1 : 131
(1948).
459. ZWEIFACH, B. W. and CHAMBERS, R.: The action of hyaluroni-
dase extracts on the capillary wall.
Ann. Acad. Sci. N. Y. 52 : 1047 (1950).
460. ZWEIFACH, B. W. and KOSSMANN, C. E.: Micromanipulation of
small blood vessels in the mouse.
Amer. J. Physiol. 120 : 23 (1937).

Lebenslauf.

Name : Helga Anna Margarete Rosenbauer
wohnhalt in : Rückersdorf, Siedlerstr.4
geb. am : 4.3.1937
in : Frankfurt/Main
Eltern : Albert Rosenbauer, Postoberamtmann
Anneliese Rosenbauer
Besuchte Schulen : Volksschule Rückersdorf
Mädchenoberrealschule mit Mädchen-
gymnasium Nürnberg, Labenwolfstr.
Reifeprüfung : Juni 1957
Studium : WS 1957/58 - SS 1963
Friedrich - Alexander Universität
Erlangen - Nürnberg
Prüfungen : Naturwissenschaftliche Vorprüfung
31.7.1958
Ärztliche Vorprüfung 26.4.1960
Ärztliche Prüfung 23.3.1964
Bisherige Tätigkeit :
Medizinalassistentenzeit : 1.6.1964 - 30.9.1965 Med.Universitäts-
klinik Erlangen
1.11.1965 - 28.2.66 Privat-Frauen-
klinik Dr.Molitoris Coburg
4.3.1966 - 3.7.66 Landkrankenhaus
Coburg
Seit 15.11.1966 tätig an der Anaesthesiologischen Abteilung
der Chir.Universitätsklinik Erlangen zur Erwerbung des Fach-
arztes für Anaesthesie.
Erlangen, den 10.1.1969.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
